

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“ SAN VICENTE MÁRTIR ”

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL ESTUDIO DE
LA EXPRESIÓN DE PD-L1 Y SU USO COMO
FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE
MAMA

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
"GRADO EN MEDICINA"

Presentado por:

PABLO MERENCIANO PÉREZ

Tutor/a:

Dr. JOSÉ ANGEL GARCÍA GARCÍA

Valencia, a 1 de Mayo de 2021



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Católica de Valencia por brindarme la oportunidad de poder estudiar esta carrera, por la formación y los valores que nos han transmitido para alcanzar el objetivo de ser buenos médicos.

A mi familia, por su enorme esfuerzo, su confianza plena en mi, por ser un pilar fundamental y por darme la oportunidad de cumplir mi sueño.

A mis amigos por haber creado una familia, por los apoyos en los momentos duros, los viajes y las experiencias vividas a lo largo de estos seis años.

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	3
1. GENERALIDADES.....	3
2. CÁNCER DE MAMA	4
2.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	5
2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN MORFOLOGÍA	6
2.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR	8
2.4 ESTADIAJE.....	9
2.5 TRATAMIENTO	11
3. PD-L1	14
3.1 EXPRESIÓN PD-L1	14
3.2 FUNCIONES DEL PD-L1	15
3.3 VIA PD-1/ PD-L1	15
3.3 INMUNOHISTOQUÍMICA DEL PD-L1	16
3.4 TERAPIAS ANTI-PD-L1	18
4. MICROARRAYS.....	19
II. OBJETIVOS	21
1.OBJETIVO PRINCIPAL	21
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	21
III. METODOLOGÍA	21
1. Estrategia de búsqueda.....	22
2. Criterios de inclusión y exclusión	22
3. Factor de impacto de las revistas científicas.....	23



IV. RESULTADOS.....	24
V. DISCUSIÓN	50
VI. CONCLUSIONES.....	58
VII. BIBLIOGRAFÍA	59
VIII. ANEXOS	68

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama (18).</i>	8
<i>Tabla 2. Continuación tabla 1.</i>	9
<i>Tabla 3. Estadio del cáncer de mama (20).</i>	11
<i>Tabla 4. Características de los clones de anticuerpos PD-L1 usados para IHC (32).</i>	17
<i>Tabla 5. Los principales inhibidores de puntos de control de PD-1 aprobados actualmente y en desarrollo clínico (24).</i>	18
<i>Tabla 6. Los principales inhibidores de puntos de control de PD-L1 aprobados actualmente y en desarrollo clínico (24).</i>	18
<i>Tabla 7. Continuación de la tabla 6.</i>	19
<i>Tabla 8. La expresión de anticuerpos monoclonales PD-L1 en TNBC (55).</i>	38
<i>Tabla 9. Continuación tabla 8.</i>	39
<i>Tabla 10. Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	68
<i>Tabla 11. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	69
<i>Tabla 12. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	70
<i>Tabla 13. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	71
<i>Tabla 14. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	72
<i>Tabla 15. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	73
<i>Tabla 16. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.</i>	74
<i>Tabla 17. Resultados.</i>	75
<i>Tabla 18. Continuación resultados.</i>	76
<i>Tabla 19. Continuación de resultados.</i>	77
<i>Tabla 20. Continuación de resultados.</i>	78
<i>Tabla 21. Continuación de Resultados.</i>	79
<i>Tabla 22. Continuación de resultados.</i>	80

<i>Tabla 23. Continuación de resultados.....</i>	81
<i>Tabla 24. Continuación de resultados.....</i>	82
<i>Tabla 25. Continuación de resultados.....</i>	83

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Via PD-L1 (30).....</i>	16
<i>Figura 2. Diagrama de flujo de metodología de búsqueda.....</i>	21
<i>Figura 3. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia de pacientes con expresión de B7-H3 (38).....</i>	24
<i>Figura 4. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (39).</i>	25
<i>Figura 5. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (40).</i>	26
<i>Figura 6. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con expresión de PD-L1 (41).....</i>	27
<i>Figura 7. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global de pacientes con expresión de PD-L1 (42).....</i>	28
<i>Figura 8. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia de pacientes con expresión de PD-L1 (43).</i>	29
<i>Figura 9 Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con expresión de PD-L1. A- Todos los pacientes, B-Luminal A, C-Luminal B HER2-), D- Luminal B (HER 2+), E- HER2, F- Triple negativo (44).</i>	30
<i>Figura 10. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (45).....</i>	31

<i>Figura 11. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (47).</i>	33
<i>Figura 12. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (48).</i>	33
<i>Figura 13. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (49).</i>	34
<i>Figura 14. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes (izquierdas) y en pacientes Triple Negativo (derecha) con expresión de PD-L1 (50).</i>	35
<i>Figura 15. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con expresión de PD-L1 positiva y negativa (52).</i>	36
<i>Figura 16. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (53).</i>	37
<i>Figura 17. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (54).</i>	38
<i>Figura 18. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (55).</i>	39
<i>Figura 19. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (56).</i>	40
<i>Figura 20. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (57).</i>	41
<i>Figura 21. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global de pacientes con expresión de PD-L1 (58).</i>	42

<i>Figura 22. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión alta y baja de PD-L1 (59).</i>	43
<i>Figura 23 Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (60).</i>	44
<i>Figura 24. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes Triple Negativo con expresión de PD-L1 (60).</i>	44
<i>Figura 25. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre sin metástasis (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (61).</i>	45
<i>Figura 26. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la de pacientes con expresión de PD-L1 alta y baja (62).</i>	47
<i>Figura 27. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global de todos los subtipos de cáncer de mama (izquierda) y del subtipo Triple Negativo (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (63).</i>	48
<i>Figura 28. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre sin metástasis de todos los subtipos de cáncer de mama (izquierda) y del subtipo Triple Negativo (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (63).</i>	48

LISTADO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada.

PD1: Receptor de muerte programada 1.

ER: Receptor de estrógeno.

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

PR: Receptor de progesterona.

Ki67: Marcador de proliferación celular.

TNBC: Cáncer de mama Triple Negativo.

HNSCC: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

IC: Células infiltrantes.

MMR-d: Reparación de desajustes deficiente.

NSCLC: Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

CCR: Carcinoma de células renales.

TC: Células tumorales.

IHC: Inmunohistoquímica.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SLM: Supervivencia libre de metástasis.

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

FDA: Agencia Americana del Medicamento.

TAPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos

NCCN: Red Nacional Integral de Cáncer

RESUMEN

Objetivo: Revisar el estudio de la expresión de PD-L1 y su uso como factor pronóstico en el cáncer de mama.

Metodología: Revisión bibliográfica de 26 artículos, con fecha de publicación posterior a 2014, en inglés o castellano, con utilización de técnica inmunohistoquímica o microarrays, y con evaluación del pronóstico de la expresión de PD-L1.

Resultados: La expresión de PD-L1 varía entre 5,8% y 58,6% valorada mediante IHC y entre 19,7% y 59,7% valorada mediante microarrays. En relación a la clasificación molecular del cáncer de mama: en el tipo Luminal A el PD-L1 se expresa entre 2,3% y 53,9% con IHC y entre 8,8% y 19% con microarrays; en el tipo Luminal B entre 8,6% y 46,7% con IHC y entre 15% y 18,5% con microarrays; en el tipo HER2 entre 0% y 66,7% con IHC y entre 27% y 53% con microarrays; y en el tipo Triple Negativo entre 13,7% y 66,7% con IHC y entre 37,6 % y el 50% con microarrays.

Diez artículos afirman que la expresión de PD-L1 afecta negativamente al pronóstico, siete sostienen que lo afecta favorablemente, uno no ha encontrado diferencia estadística y ocho no han obtenido resultados significativos.

Conclusiones: De forma global, no se puede concluir correlación entre la expresión de PD-L1 y el pronóstico del paciente. El Triple Negativo ha sido el subtipo con mayor porcentaje de expresión de PD-L1, siendo el único subtipo en el que la expresión de PD-L1 favorece un mejor pronóstico del paciente.

PALABRAS CLAVE

PD-L1, cáncer de mama, inmunohistoquímica, anticuerpos, microarrays, expresión, pronóstico.

ABSTRACT

Objective: To review the study of the PD-L1 expression and its use as a prognostic factor in breast cancer.

Methodology: Bibliographic review of 26 articles, published after 2014, in English or Spanish, using the immunohistochemical technique or microarrays, and evaluating the prognosis of PD-L1 expression.

Results: PD-L1 expression varies between 5.8% and 58.6% assessed by IHC and between 19.7% and 59.7% assessed by microarrays. Regarding the molecular classification of breast cancer: in Luminal A type, PD-L1 is expressed between 2.3% and 53.9% with IHC and between 8.8% and 19% with microarrays; in type Luminal B between 8.6% and 46.7% with IHC and between 15% and 18.5% with microarrays; in the Her2 type between 0% and 66.7% with IHC and between 27% and 53% with microarrays; and in the Triple Negative type between 13.7% and 66.7% with IHC and between 37.6% and 50% with microarrays.

Ten articles affirm that the PD-L1 expression negatively affects the prognosis, seven claim that it affects prognosis favorably, one has found no statistical difference and eight have obtained no significant results.

Conclusions: Overall, no correlation can be concluded between the PD-L1 expression and the patient's prognosis. Triple Negative has been the subtype with the highest percentage of PD-L1 expression, being the only subtype in which PD-L1 expression favors a better patient prognosis.

KEYWORDS

PD-L1, breast cancer, immunohistochemistry, antibodies, microarrays, expression, prognosis.

I. INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

El cáncer se define como “conjunto de enfermedades con características comunes, las cuales se originan por la acumulación de modificaciones genéticas en una célula que pierde los mecanismos de control de la proliferación y supervivencia” (1).

Es una enfermedad que está muy presente en nuestra sociedad, según la Sociedad Española de Oncología Médica “El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2020. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta 30,2 millones al año en 2040” (2).

Estos datos hacen que cada vez haya más estudios sobre el diagnóstico precoz y sobre el tratamiento de los diferentes tipos de tumores, con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

La tendencia actual respecto al tratamiento es buscar terapias que sean lo menos agresivas posibles para el paciente y lo más específicas para el tumor, teniendo un papel fundamental la inmunoterapia. La inmunoterapia en cáncer consiste en el uso de fármacos que ayudan al sistema inmunológico de un paciente, reconociendo y destruyendo de manera eficiente las células cancerosas. Sin embargo, en la actualidad, la definición más reconocida de inmunoterapia en cáncer es cualquier tratamiento que busque reducir la carga tumoral y genere memoria. Este tipo de terapias estimulan el sistema inmunológico para que reaccione contra los tumores, utilizando moléculas no específicas, vacunas, virus y anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control (1).

El sistema inmune tiene ciertos mecanismos para evitar que se acumulen mutaciones genéticas y para poder controlar la proliferación y supervivencia celular, teniendo el PD1 un papel clave en esta función. El PD1 es una molécula de coestimulación que da una señal

inhibidora, es un importante regulador negativo de la activación de las células T y participa en el mantenimiento de la tolerancia periférica (3).

El PD1 se expresa principalmente en células T CD4+ activadas y células T CD8+, además se expresa en células B en la periferia y regula las respuestas inmunes tardías (4). El PD1 tiene dos ligandos: **PD-L1** y PD-L2 (3)(4); a través de ellos, se envían señales intracelulares que provocan la disminución de la producción de citocinas, como INF, TNF e IL-2. Por tanto a través de esta vía se regula la proliferación y la supervivencia celular, actuando sobre la apoptosis y sobre la activación de los genes de citocinas (3).

2. CÁNCER DE MAMA

Se define el cáncer de mama como “la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular perteneciente a distintos tejidos de una glándula mamaria” (4).

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres tanto a nivel mundial como europeo, el riesgo de las mujeres europeas de presentar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8%. En España, se ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron 32.953 casos nuevos de cáncer de mama femenina lo que representa una tasa ajustada a la nueva población estándar europea de 123,5 nuevos casos por 100.000 mujeres (5).

La mortalidad por cáncer de mama ha descendido en los últimos años gracias a los programas de cribado y a la evolución de los tratamientos el cáncer de mama, pero sigue siendo en las mujeres, la primera causa de muerte por cáncer en España. La mortalidad en 2018 fue de 6.519 mujeres y de 87 hombres. La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del 89.2% de forma global (4).

En España existe un protocolo de detección precoz del cáncer de mama, propuesto desde el ministerio de sanidad, que ha supuesto la reducción considerable de la mortalidad de las mujeres que se lo realizan, se iniciaron en el año 1990 y en la actualidad sus criterios son:

- Población objetivo: mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años.
- Prueba de cribado: mamografía.
- Intervalo entre exploraciones: 2 años.

Por otra parte, si una mujer tiene criterios de alto riesgo o en su familia directa ha habido casos de cáncer, se realiza una valoración del riesgo individual y se realiza un seguimiento a través de protocolos de actuación específicos, con el fin de evitar muertes por cáncer de mama hereditario o por otros factores de riesgo. También juega un papel fundamental la autoexploración (5).

La sintomatología de la enfermedad puede ser variada, pero debemos de estar alerta ante los siguientes síntomas (6):

- Un bulto nuevo en la mama o la axila (debajo del brazo).
- Aumento del grosor o hinchazón de una parte de la mama.
- Irritación o hundimientos en la piel de la mama.
- Enrojecimiento o descamación en la zona del pezón o la mama.
- Hundimiento del pezón o dolor en esa zona.
- Secreción del pezón, que no sea leche, incluso de sangre.
- Cualquier cambio en el tamaño o la forma de la mama.
- Dolor en cualquier parte de la mama.

2.1 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Podemos diferenciar métodos diagnósticos de imagen, métodos diagnósticos anatomopatológicos y estudios de extensión.

En los estudios de imagen, el patrón oro es la mamografía, esta técnica nos permite detectar zonas anómalas de la mama a través de imágenes de rayos X. Otra técnica

utilizada es la ecografía, que utiliza los ultrasonidos para producir una imagen, pudiendo distinguir lesiones quísticas de lesiones sólidas; existe también la resonancia magnética, esta técnica utiliza la acción de un campo electromagnético para la obtención de imágenes, se usa tanto en el seguimiento de la respuesta a la terapia, como para la evaluación de metástasis o para el estudio de recurrencia tumoral (7).

El método diagnóstico de confirmación se realiza a través de la obtención de una biopsia del tejido enfermo, que se obtiene mediante aspiración con aguja fina, biopsia central o escisión quirúrgica. Esta muestra se analiza en el microscópico, determinando las características celulares y el grado de agresividad (8).

Para evaluar el grado de diseminación tumoral se puede evaluar a través de la radiografía de tórax, de la ecografía abdominal, de la gammagrafía ósea y de la tomografía axial computarizada (7)(8).

2.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN MORFOLOGÍA

Según la morfología, podemos dividir el cáncer de mama en diferentes tipos: Carcinoma ductal invasivo o infiltrante, carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, carcinoma inflamatorio, enfermedad de Paget, y carcinoma ductal in situ o intraductal.

El carcinoma ductal invasivo o infiltrante es el tipo más común de cáncer de mama, supone aproximadamente el 65-75% de los casos (9). Evoluciona a partir de células de origen epitelial que revisten por dentro los conductos galactóforos y se define como invasivo o infiltrante porque se ha extendido hacia los tejidos de la mama que lo rodean. También tiene la capacidad para diseminarse hacia los ganglios linfáticos y otras zonas del cuerpo (10).

Carcinoma lobulillar invasivo o infiltrante, representa alrededor del 5%-10% de los casos (9). Se desarrolla a partir de células de origen epitelial desarrollándose en los lobulillos, además se extiende hacia los tejidos de la mama que lo rodean. Estas células malignas son

pequeñas, redondas, de apariencia blanda y tienen escaso citoplasma, infiltran el estroma en una sola fila rodeando los tejidos mamarios benignos de forma dirigida (11).

El cáncer de mama medular es un subtipo raro de cáncer de mama que aparece en menos del 5% de todos los neoplasias malignas. Este tipo de tumor incluye un patrón de crecimiento sincitial superior al 75%, infiltrado mononuclear, ausencia de características microglandulares e intraductales, pleomorfismo nuclear y un tumor completamente circunscrito (12).

El carcinoma mucinoso o carcinoma coloide, es un cáncer producido por las células formadoras de moco, es un tipo de cáncer poco común teniendo un pronóstico muy favorable (13).

El cáncer de mama inflamatorio es un tipo de cáncer de mama localmente avanzado clasificado como un T4d y clínicamente caracterizado por induración de la piel con un borde erisipeloide, generalmente con masa subyacente. Este tipo de cáncer tiene una prevalencia más baja pero su tasa de mortalidad es mayor que los demás tipos de cáncer de mama invasivo (14).

La enfermedad de Paget en la mama es un tipo de cáncer mamario raro, asociándose en un 93% con el cáncer intraductal. Es más prevalente en mujeres posmenopáusicas y se presenta como una lesión eccematoide, eritematosa, húmeda o costrosa, con o sin descamación fina, infiltración e inversión del pezón, siendo su diagnóstico a través de una muestra histológica (15).

Carcinoma ductal “in situ” o carcinoma intraductal es el tipo más frecuente de cáncer de mama no invasivo, se desarrolla a partir de células de origen epitelial que revisten por dentro los conductos galactóforos desarrollándose hacia el pezón, pero tiene la diferencia de que no se ha extendido hacia los tejidos de la mama que lo rodean careciendo de capacidad para propagarse fuera de la mama. Supone un factor de riesgo para volver a presentar un carcinoma ductal in situ o para desarrollar un carcinoma invasivo (16).

Carcinoma lobulillar “in situ” las células cancerígenas no se han extendido fuera de los lóbulos hacia el tejido mamario, identificándose, así como un tipo de carcinoma no invasivo. Tiene una menor prevalencia que el carcinoma ductal “in situ” (17).

2.3 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

A nivel molecular podemos clasificar el cáncer de mama en cuatro tipos diferentes: Luminal A, Luminal B, HER2 y triple negativo (18).

Los subgrupos luminal A y B se caracterizan por tener genes de expresión de características similares al epitelio luminal normal células de la mama. El subtipo Luminal A es el más prevalente, representando del 40% al 50% del cáncer de mama invasivo. Además, tiene un mejor pronóstico ya que suele ser de bajo grado. En cambio, el subtipo Luminal B suele ser de mayor grado, teniendo así un peor pronóstico (18).

El subtipo HER2, representa el 15% de todos los cánceres de mama invasivos, se caracteriza por la sobreexpresión de genes asociados a la señalización de HER2 y genes ubicados en el cromosoma 17q12.16. Tienen un peor pronóstico ya que suelen ser de alto grado, aunque responden muy bien a la terapia anti HER2 (19).

El subtipo Triple Negativo está asociado con la expresión de genes en células mamarias basales / mioepiteliales normales, incluyendo citoqueratinas basales. Histológicamente, suelen ser de alto grado, teniendo mal pronóstico, con frecuentes recaídas (19).

Tabla 1. Clasificación molecular del cáncer de mama (18).

Tipo molecular	ER	PR	HER2	Ki67
Luminal A	Positivo	$\geq 20\%$	Negativo	$<14\%$
Luminal B (HER2negativo)	Positivo	Negativo o $<20\%$	Negativo	$\geq 20\%$
Luminal B (HER2 positivo)	Positivo	Cualquier nivel de PR	Positivo	Cualquier nivel de Ki67

Tabla 2. Continuación tabla 1.

Tipo molecular	ER	PR	HER2	Ki67
HER2 (No luminales)	Negativo	Negativo	Positivo	
Triple Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	

2.4 ESTADIAJE

El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M).

Clasificación TNM (20):

Según el tamaño del tumor:

Tx: El tumor primario no puede ser evaluado.

T0: No evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ (Carcinoma ductal in situ, Carcinoma lobulillar in situ, enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma asociado. Nota: la enfermedad de Paget con carcinoma asociado se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor).

T1: Tumor de 2 cm o menos de dimensión mayor.

T1mic → Microinvasión de 0,1 cm, o menos de dimensión máxima.

T1a → Tumor de más de 0,1 cm, pero no más de 0,5 cm de dimensión máxima.

T1b → Tumor de más de 0,5 cm, pero no más de 1 cm de máxima dimensión.

T1c → Tumor de más de 1 cm, pero no más de 2 cm de máxima dimensión.

T2: Tumor de más de 2 cm, pero no más de 5 cm de máxima dimensión.

T3: Tumor de más de 5 cm de máxima dimensión.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel.

T4a → Extensión a pared torácica (no se incluye el músculo pectoral).

T4b → Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.

T4c→T4a + T4b.

T4d→Carcinoma inflamatorio.

Según la extensión a los ganglios linfáticos regionales

NX: No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecados).

N0: No metástasis en ganglios regionales .

N1: Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles.

N2: Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o adheridos entre sí, o en ganglios de la mama interna ipsilateral clínicamente aparentes (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes).

N2a→Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras. N2b→Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mama interna ipsilateral clínicamente aparentes (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes).

N3: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en ganglios de la cadena mama interna clínicamente aparentes asociadas a metástasis en ganglios axilares clínicamente aparentes, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin simultánea afectación de ganglios axilares y/o de cadena mama interna.

N3a→Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales y ganglios axilares.

N3b→Metástasis en ganglios de la cadena mama interna ipsilateral y ganglios axilares.

N3c→Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Según la presencia de metástasis

MX: Desconocidas.

M0: No existen.

M1: Sí existen.

Si combinamos el tamaño del tumor, la afectación a ganglios y la presencia o no de metástasis, podemos elaborar un estadio, siéndonos de referencia en múltiples facetas como es el tratamiento, el seguimiento o el pronóstico del paciente (20).

Tabla 3. Estadío del cáncer de mama (20).

ESTADIO	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
IIIC	Cualquier T N3 M0
IV	Cualquier T Cualquier N M1

2.5 TRATAMIENTO

Actualmente hay diferentes técnicas y abordajes del tratamiento del cáncer de mama, para su erradicación se aplican técnicas como la cirugía, la quimioterapia, la terapia hormonal, la terapia biológica y la radioterapia. La aplicación de una técnica u otra depende del estadio en el que se encuentre el tumor y del tipo molecular que sea, para así obtener el mayor grado de eficacia posible (21).

EN ESTADIOS INICIALES, OPERABLES (Estadio 0 a IIb) (21):

- Cirugía conservadora o mastectomía con ganglio centinela o linfadenectomía si es necesaria.
- Quimioterapia adyuvante si los factores de riesgo lo aconsejan. Habitualmente la quimioterapia adyuvante se da de forma intravenosa en ciclos y dura entre 4-6 meses, dependiendo del esquema elegido. Los esquemas más comunes incluyen antraciclinas (doxorrubicina o epirubicina) y taxanos (paclitaxel o docetaxel).
- Radioterapia adyuvante siempre que se haga cirugía conservadora o las características del tumor así lo aconsejen.
- Hormonoterapia adyuvante si el tumor tenía receptores hormonales positivos. El tratamiento varía si la paciente es premenopáusica en cuyo caso se prescribe tamoxifeno o postmenopáusica.
- En este caso se pueden prescribir los inhibidores de la aromatasas. Habitualmente el tratamiento dura entre 5 y 10 años y es oral.
- Trastuzumab adyuvante durante 1 año si el tumor era HER2 positivo. El trastuzumab se inicia con la quimioterapia con taxanos, se puede administrar a la vez que la radioterapia y durante la hormonoterapia. En algunos casos puede valorarse combinar el trastuzumab con pertuzumab o neratinib tras finalizar el trastuzumab.

Actualmente puede considerarse tratamiento neoadyuvante previamente a la cirugía en tumores mayores de 2 cm o con afectación ganglionar.

ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS, NO OPERABLES (Estadio III)

- Quimioterapia con intención neoadyuvante. Se pautan 6 meses de tratamiento con quimioterapia y posteriormente se plantea la cirugía.

- Radioterapia tras la cirugía.
- El tratamiento adyuvante posterior se indicará en función de la respuesta patológica obtenida y del subtipo tumoral.

ESTADIOS AVANZADOS (estadio IV)

Cuando el cáncer de mama se extiende a otros órganos, la curación ya no es posible y el objetivo del tratamiento es la cronificación de la enfermedad y la paliación de los síntomas. El tratamiento más importante en este estadio es el tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y/o terapias dirigidas) y la elección sobre uno u otro depende tanto de factores que afectan al tumor como a características de la paciente incluyendo sus deseos.

TRATAMIENTO HORMONAL

Una vez descrito el tratamiento según el estadio, hay que añadir que en aquellos tumores con receptores hormonales positivos el tratamiento hormonal es de gran utilidad. También hay que tener en cuenta que es importante el hecho de si la mujer es o no postmenopáusica y si ha recibido tratamiento hormonal previo. El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno que inhibe competitivamente la unión del estrógeno al receptor de estrógenos y es eficaz tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Los inhibidores de la aromataasa (anastrozol, exemestano y letrozol) disminuyen la circulación niveles de estrógeno al inhibir la conversión de andrógenos en estrógeno y son eficaces solo en mujeres postmenopáusicas (22).

TRATAMIENTO CON TERAPIAS DIRIGIDAS

También hay que destacar el tratamiento con terapias dirigidas ya que actualmente hay nuevos descubrimientos y nuevos fármacos que podemos aplicar, estas terapias son mucho más selectivas y por tanto más eficaces y menos tóxicas. Dentro de este campo destacan las terapias anti-HER2, estas están indicadas en los tumores HER 2 positivos y la posible aplicación de terapias anti-PD-L1 como hemos comentado antes. Dentro de las terapias anti HER2 destaca el uso del lapatinib, pertuzumab o TDM-1. También sabemos que la combinación de terapias anti-HER2 es más efectiva que el bloqueo simple (pertuzumab+trastuzumab o lapatinib+trastuzumab) (23).

3. PD-L1

El PD-L1 es una proteína transmembrana tipo 1 que pertenece a la familia de las inmunoglobulinas, también se conoce como B7-H1 o CD274. Como hemos mencionado anteriormente es el ligando principal de la muerte celular programada, teniendo una función muy importante en el mantenimiento de la tolerancia de las células inmunes periféricas y centrales, a través de su unión al receptor PD-1. Está codificado por el gen PDCL1 en el cromosoma 9 en la posición p 24.1 (24).

3.1 EXPRESIÓN PD-L1

Podemos encontrar PD-L1 en linfocitos de reposo, células presentadoras de antígenos, células corneales, células sincitrofoblásticas y en los islotes de Langerhans (25).

La expresión del PD-L1 está influenciada por los Toll Like Receptors, que son “receptores no catalíticos, altamente expresados en células presentadoras de antígenos y activados por patrones moleculares asociados a patogenicia”. Este ligando es regulado a través de las quinasas MEK/ERK que mejoran la transcripción ARm a través del receptor nuclear Kappa B. También está implicados en este proceso los receptores 1 y 2 de interferón- γ a través de la activación de IRF-1 mediada por Jak / STAT (25).

El ataque inmunológico a través de la liberación de IFN γ conduce a una regulación positiva de PD-L1 por la mucosa, lo que crea una “defensa inmunológica” que protege contra el ataque autoinmunitario en el contexto de una inflamación o infección crónica. El PD-L1 regulado se une al PD-1 en las células T, lo que favorece el desarrollo del agotamiento de las células T. Las células tumorales han inhibido este mecanismo regulador de PD-1 / PD-L1, diseñado para proteger la mucosa normal del ataque autoinmune y, en cambio, sobre expresan PD-L1 para evitar la vigilancia inmunológica para facilitar el crecimiento del cáncer (26).

El PD-L1 es biológicamente activo solo cuando se expresa en la membrana celular, bien a través de la expresión dinámica de IFN γ o mediante la activación oncogénica constitutiva. La expresión de PD-L1 impulsada por oncogenes representa una histopatología distinta en

comparación con la expresión de PD-L1 impulsada por inflamación. Mientras que en la inflamatoria ocurre de manera focal en sitios de ataque inmunológico mediado por IFN γ , la expresión de PD-L1 impulsada por oncogenes es constitutiva y difusa. El PD-L1 expresado durante la inflamación como un componente de la resistencia inmune adaptativa a menudo se asocia con un infiltrado inmune, mientras que la expresión de PD-L1 impulsada por oncogén se caracteriza por la falta de un infiltrado inmune (26).

3.2 FUNCIONES DEL PD-L1

Podemos destacar tres funciones principales del PD-L1, que son: la tolerancia central, la tolerancia periférica y el agotamiento inmunológico.

El libro Guyton-Hall define la tolerancia inmunitaria como “la limitación de la capacidad del sistema inmunitario de atacar los tejidos propios” (27). Por tanto la vía PD-1 / PD-L1 es crucial para el desarrollo de la tolerancia inmune, un proceso de selección negativa de linfocitos autorreactivos que tiene lugar en órganos linfoides primarios (tolerancia central) y secundarios (tolerancia periférica). Además, se ha demostrado una alta expresión de PD-L1 dentro del timo y en células dendríticas, donde la interacción PD-L1 / PD-1 previene la proliferación y diferenciación de células T vírgenes, por lo que la eliminación de PD-1 / PD-L1 conduce a la autoinmunidad, es decir, el mecanismo de defensa inmunitario atacaría a las propias células del organismo (24).

Podemos definir el agotamiento inmunológico como “el deterioro progresivo de la función de las células T efectoras después de la presentación persistente de antígenos” (24). Este mecanismo fisiológico evita la destrucción de tejidos en la infección crónica, ya que inhibe la proliferación de linfocitos T, la producción de citocinas y la actividad citolítica, lo cual conlleva a la inactivación funcional, protegiendo así al organismo (28).

3.3 VIA PD-1/ PD-L1

La vía PD-1/PD-L1 juega un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia de los linfocitos T periféricos y en la regulación de la inflamación.

PD-1 se une a 2 ligandos, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC). La activación de PD-1 por PD-L1 o PD-L2 induce la regulación a la baja de la actividad de las células T, la

producción reducida de citocinas, la lisis de las células T y la inducción de tolerancia a los antígenos. Cuando las células T han sido activadas por su receptor, PD-1 se expresa simultáneamente para ofrecer a la célula atacada una forma de escapar de la reacción inmunitaria. La PD-1 disminuye una vez que la respuesta inmune ha eliminado el antígeno patológico (29).

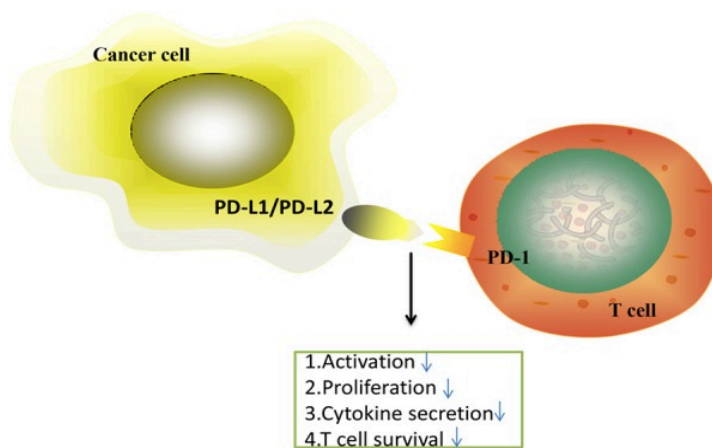


Figura 1. Vía PD-L1 (30).

3.3 INMUNOHISTOQUÍMICA DEL PD-L1

Para medir los niveles de expresión de PD-L1 se utiliza básicamente la inmunohistoquímica, esta es una técnica que permiten demostrar una variedad de antígenos presentes en las células o los tejidos utilizando anticuerpos marcados. Se fundamenta en la capacidad de los anticuerpos para unirse específicamente a los antígenos produciendo una reacción visible si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración, esta reacción se mide mediante microscopia, localizando la unión de moléculas específicas a las células del tejido en estudio (31).

Para la tinción del PD-L1 se utilizan diferentes clones de anticuerpos, los más importantes son: DAKO, Spring Bioscience, Ventana, Cell Signaling, Biocare Medical, Abcam y Zeta Corporation. Además, para obtener un control positivo se utilizan a partir de diferentes pretratamientos y diluciones los tejidos de la placenta, amígdalas y tejido del apéndice vermiforme (32).



Tabla 4. Características de los clones de anticuerpos PD-L1 usados para IHC (32).

Clon de anticuerpo	Clonalidad conejo / ratón	Localización celular	Dilución	Concentración	Precio por diapositivo (Euro)
DAKO, clon 28-8 (Agilent, Santa Clara, EE. UU.)	mAb-r	Membrana	RTU	Sin información en la hoja de datos	~ 100
DAKO, clon 22C3 (Agilent, Santa Clara, EE. UU.)	mAb-m	Membrana	RTU	3 µg / mL	~ 50
Spring bioscience, clon SP142 (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Alemania)	mAb-r	Membrana	1: 1000	~ 7 µg / ml	4.335
Ventana, clon SP263 (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Alemania)	mAb-r	Membranoso / citoplasmático	RTU	~ 1,61 µg / mL	122,28
Zeta Corporation (Zeta Corporation, Sierra Madre, EE. UU.)	pAb-r	Membrana	1:50	Sin información en la hoja de datos	84
Señalización celular, E1J2J (Tecnología de señalización celular Europa, BV, Frankfurt am Main, Deutschland)	mAb-r		1:50	9 µg / mL	79,9
Señalización celular, 405.9A11 (Tecnología de señalización celular Europa, BV, Frankfurt am Main, Alemania)	mAb-m		1: 400	100 µg / mL	9,99
Biocare Medical, CAL10 (Zytomed Systems GmbH, Berlín, Alemania)	mAb-r	Membranoso / citoplasmático	1: 400	~ 10 mg / ml	0,46
Abcam, 28-8 (Abcam, Cambridge, Reino Unido)	mAb-r	Membrana celular y endomembrana	1: 500	1096 mg / ml	1,796

3.4 TERAPIAS ANTI-PD-L1

Para poder atacar la vía del PD-L1 se han desarrollado diversos fármacos con el fin de eliminar en las células tumorales la inhibición de la muerte celular programada y que así el sistema inmune las pueda atacar y destruir. Actualmente destacamos los siguientes fármacos:

Tabla 5. Los principales inhibidores de puntos de control de PD-1 aprobados actualmente y en desarrollo clínico (24).

	Nivolumab (BMS-936558)	Pembrolizumab (MK-3475)
Objetivo	PD-1	PD-1
Clase de anticuerpos monoclonales	IgG4 completamente humana	IgG4k humanizado
Etapas de desarrollo clínico	Fase III aprobada por la FDA	Fase III aprobada por la FDA
Indicación aprobada	Melanoma (2014), NSCLC (2015), RCC (2015), carcinoma urotelial (2017), cáncer colorrectal MMR-d (2017)	Melanoma (2014), NSCLC (2016), HNSCC (2016), linfoma de Hodgkin (2017), tumores MMR-d (2017)
Ensayo complementario PD-L1	Dako 28-8 (conejo)	Dako 22c3 (ratón)
Células diana	TC	TC IC
Límite de positividad	NSCLC > 1% -5% RCC > 5%	NSCLC > 1% TC cualquier CI (como terapia de segunda línea)

Tabla 6. Los principales inhibidores de puntos de control de PD-L1 aprobados actualmente y en desarrollo clínico (24).

	Atezolizumab (MPDL3280A)	Durvalumab (MEDI4732)	Avelumab (MSB0010718C)
Objetivo	PD-L1	PD-L1	PD-L1
Clase de anticuerpos monoclonales	IgG1 humanizado	IgG1k diseñado	IgG1 completamente humana
Etapas de desarrollo clínico	Fase III aprobada por la FDA	Fase III aprobada por la FDA	Fase III aprobada por la FDA

Tabla 7. Continuación de la tabla 6.

	Atezolizumab (MPDL3280A)	Durvalumab (MEDI4732)	Avelumab (MSB0010718C)
Indicación aprobada	Carcinoma urotelial (2016), NSCLC (2016)	Carcinoma urotelial (2017)	Carcinoma de células de Merkel (2017)
Ensayo complementario PD-L1	Ventana SP142 (conejo)	Ventana SP263 (conejo)	
Células diana	TC IC	TC IC	
Límite de positividad	Urotelial > 5% IC NSCLC > 10% IC o ≥ 50% TC	Urotelial: ≥ 25% TC o IC si IC está presente en > 1% de la muestra > 25% TC o 100% IC si IC está presente en <1% de la muestra NSCLC: ≥ 25% TC	

4. MICROARRAYS

La técnica de microarrays de genes se basa en la capacidad de depositar secuencias de ADN diferentes (hasta 60000 sondas) en una superficie pequeña, generalmente en un portaobjetos de vidrio, organizándose los diferentes fragmentos de ADN en filas y columnas de manera que se conoce la identidad de cada fragmento a través de su ubicación en la matriz, esto nos permite obtener una colección de datos con las intensidades correspondientes a cada gen, permitiéndonos poder analizar los resultados (33).

La ventaja de este sistema es que es muy reproducible, ya que las condiciones están muy estandarizadas. Los inconvenientes principales son que el análisis con este tipo de microarrays requiere el uso de escáneres y software específicos que únicamente provee la propia compañía (34).

Esta técnica se utiliza en múltiples campos de la medicina como es en el cáncer, tratamiento con antibióticos o incluso la detección precoz de lesiones precancerosas a nivel oral.

El desarrollo de tumores implica cambios en la celularidad y variaciones a nivel genético por lo que el microarray puede ser una buena herramienta ya que proporciona una plataforma para la prueba simultánea de un gran conjunto de muestras genéticas, identificando polimorfismos de un solo nucleótido, mutaciones pudiendo incluso clasificarlos, identificar biomarcadores, sus genes supresores, genes asociados con quimiorresistencia y teniendo un papel fundamental en el descubrimiento de nuevos fármacos (35).

En relación al tratamiento con antibióticos, el análisis de microarrays de ADN proporciona un diagnóstico más rápido utilizando una pequeña cantidad de ADN, ya que el ADN genómico bacteriano a menudo dura más que la viabilidad de las bacterias evitándonos así el uso de gran cantidad de bacterias necesarias para el cultivo (35).

A nivel de detección precoz de lesiones precancerosas a nivel oral el microarrays nos permite la identificación de perfiles de expresión génica permitiendo diferenciar las lesiones blancas inofensivas de las lesiones precancerosas o del cáncer muy temprano (35).

Por lo tanto, en esta revisión vamos a ver la expresión del PD-L1 en el cáncer de mama utilizando tanto la técnica IHC como la técnica microarrays, viendo así su relación con el pronóstico abriéndonos la puerta a que en un futuro se refuercen los fármacos anti-PD-L1 y podamos usar este tipo de técnicas.

II. OBJETIVOS

1.OBJETIVO PRINCIPAL

Revisar la expresión de PD-L1 y su uso como factor pronóstico en el cáncer de mama.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar el subtipo molecular de cáncer de mama que expresa en mayor cantidad PD-L1.

Establecer el subtipo molecular de cáncer de mama que con mayor expresión de PD-L1 tiene mejor pronóstico

III. METODOLOGÍA

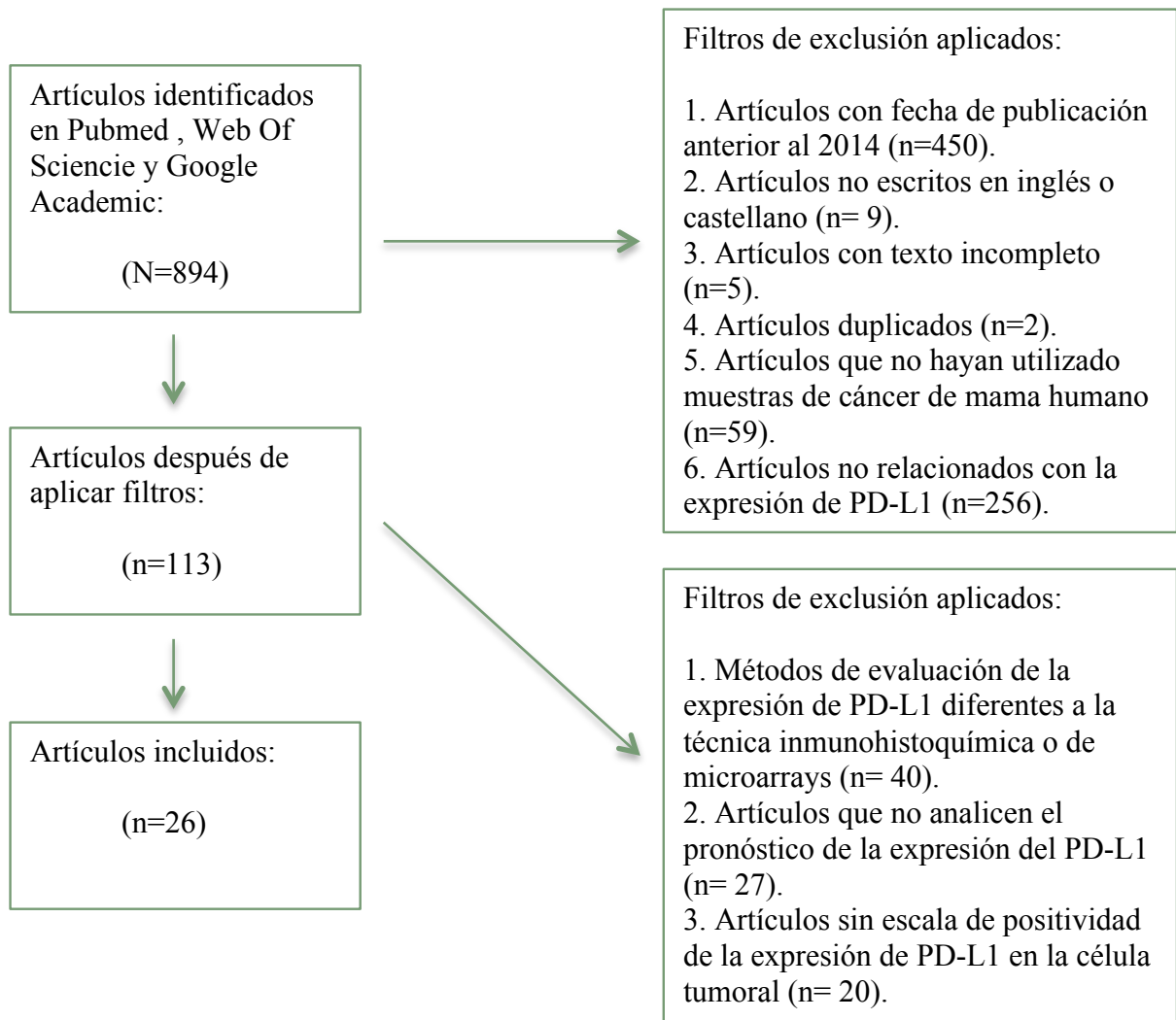


Figura 2. Diagrama de flujo de metodología de búsqueda

1. Estrategia de búsqueda

El 22 de febrero de 2021 se realizó una búsqueda de estudios relacionados con la expresión del PD-L1 y su valor pronóstico desde el año 2014 a través de la base de datos Pubmed, Web Of Science y Google Academic.

Se utilizaron los siguientes términos en la búsqueda:

"PD-L1 o protein cd274 o b7 h1 protein o b7 h1 protein expression o programmed death ligand 1" y "breast cancer o breast neoplasm o luminal a o luminal b o HER2 o triple negative" y "immunohistochemistry" y "expression y "prognostic".

2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Artículos con fecha de publicación del 2014 a 2021.
2. Artículos escritos en inglés o castellano.
3. Artículos en los cuales la detección de la expresión de PD-L1 se realice a través de la técnica inmunohistoquímica basada en la tinción con anticuerpos anti PD-L1.
4. Artículos en los cuales la detección de la expresión de PD-L1 se realice a través de la técnica microrrays.
5. Artículos que evalúen la supervivencia de los pacientes en relación al valor pronóstico de la expresión de PD-L1.

Criterios de exclusión:

1. Artículos con texto incompleto.
2. Artículos duplicados.
3. Artículos que no hayan utilizado muestras de cáncer de mama humano.
4. Artículos sin escala de positividad de la expresión de PD-L1 en la célula tumoral.

3. Factor de impacto de las revistas científicas

En esta revisión para establecer la calidad de las publicaciones científicas se ha utilizado el indicador Scimago Journal Rank; este se calcula contabilizando las citas recibidas por las revistas en un periodo de 3 años, dando un mayor peso a las citas procedentes de revistas de alto prestigio utilizando para ello el algoritmo de *Google PageRank* (36).

Además de expresar el factor a través del Scimago, también se ha clasificado la calidad de la revista donde se ha publicado el artículo en cuartiles. Estos cuartiles son una medida de posición de una revista en relación con todas las de su área, sirviendo para evaluar la importancia relativa de una revista dentro del total de revistas de su área (37).

En nuestra revisión todos los artículos están publicados en revistas con una calificación de Q1 a excepción de tres artículos. El artículo “Expression of CD24 and B7-H3 in breast cancer and the clinical significance” de Cong F et al (38), que publicado en la revista “oncology letters” ha obtenido una calificación de Q3. El artículo “Expression of programmed death ligand-1 and programmed death-1 in samples of invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with prognosis” de Zhou T et al (43), que publicado en la revista Anti-Cancer Drugs se ha calificado como Q2 y el artículo “PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3+regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient” de Li Z et al (45) que publicado en la revista Journal of Cancer tiene una puntuación de Q2.

IV. RESULTADOS

“Expression of CD24 and B7-H3 in breast cancer and the clinical significance” de Cong F et al (38). Se midió la expresión del PD-L1 en células tumorales a través de la IHC, tiñendo la muestra con el anticuerpo monoclonal CD24 antihumano de conejo. La escala de puntuación de la tinción fue de: 0-2 puntos: sin coloración (0), coloración débil (1) y coloración fuerte (2). La tasa positiva de células teñidas fue: 1 a 4 puntos: el porcentaje de células positivas de 1 a 25%, 26 a 50%, 51 a 75% y 76 a 100%, respectivamente. A través del Allred Score se calculó el producto de estas dos puntuaciones y las puntuaciones de 1 a 2 se consideraron negativas y de 3 a 8 puntos se consideraron positivas.

La tasa positiva de B7-H3 fue del 56,8% (42/74) en muestras de tejido de cáncer de mama y del 43,2% (32/74) en muestras de tejidos adyacentes.

La tasa de supervivencia de los pacientes con una expresión de la proteína B7-H3 negativa fue más alta que la de los pacientes con una expresión de la proteína B7-H3 positiva.

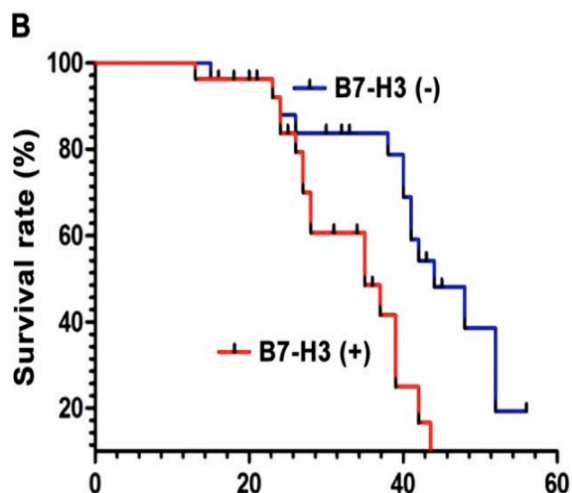


Figura 3. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia de pacientes con expresión de B7-H3 (38).

“Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer” de Baptista MZ et al (39). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras de cáncer de mama con el anticuerpo policlonal anti-PD-L1 de conejo (Abcam, Cambridge, MA). La Expresión de PD-L1 se

basó en el sistema de puntuación de Allred Score, en el que la intensidad de PD-L1 se puntuó de la siguiente manera: 0, sin tinción; 1, tinción débil; 2, tinción moderada; y 3, tinción fuerte; y la frecuencia de las células teñidas se puntuaron como: 1, menos del 1% de tinción; 2, tinción del 1% al 10%; 3, tinción del 10% al 33,3%; 4, tinción del 33,3% al 66,6%; y 5, más del 66,6%. La combinación de intensidad y frecuencia nos dio una puntuación final que va de 0 a 8 en la que las puntuaciones de 1 a 2 se consideraron negativas y de 3 a 8 puntos se consideraron positivas.

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 56.6% (107/189) en tejido de cáncer de mama, asociándose con una mejor SG pero no con SLE.

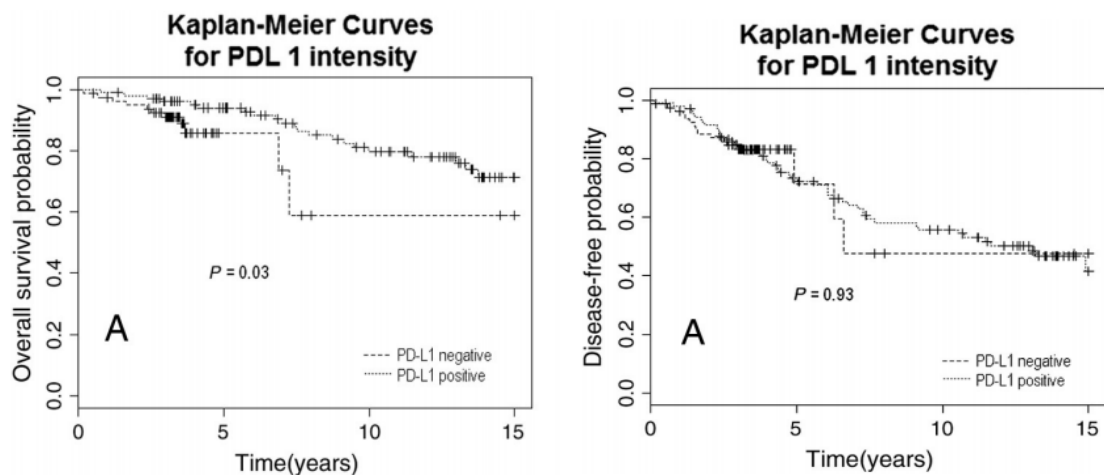


Figura 4. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (39).

“Prognostic value of CD8 + PD-1+ immune infiltrates and PDCD1 gene expression in triple negative breast cancer” de Yeong J et al. (40) Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo policlonal de conejo anti-PD-L1 humano E1L3N Cell Signaling mAb (Tecnología de señalización celular Europa, BV, Frankfurt am Main, Deutschland). La expresión de PD-L1 en el tumor se confirmó cuando la tinción de las membranas de las células tumorales fue del 1% o más.

El 26,5% (69/260) de las muestras tenían una alta expresión de proteína de células tumorales PD-L1, mientras que el 73,5% (191/260) de las muestras tenían una baja expresión.

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier reveló que el grupo de "alta expresión de células tumorales PD-L1" había mejorado la SLE en comparación con el "grupo de baja expresión" ($p = 0,006$), la SG no fue significativamente diferente entre los grupos ($p = 0,070$).

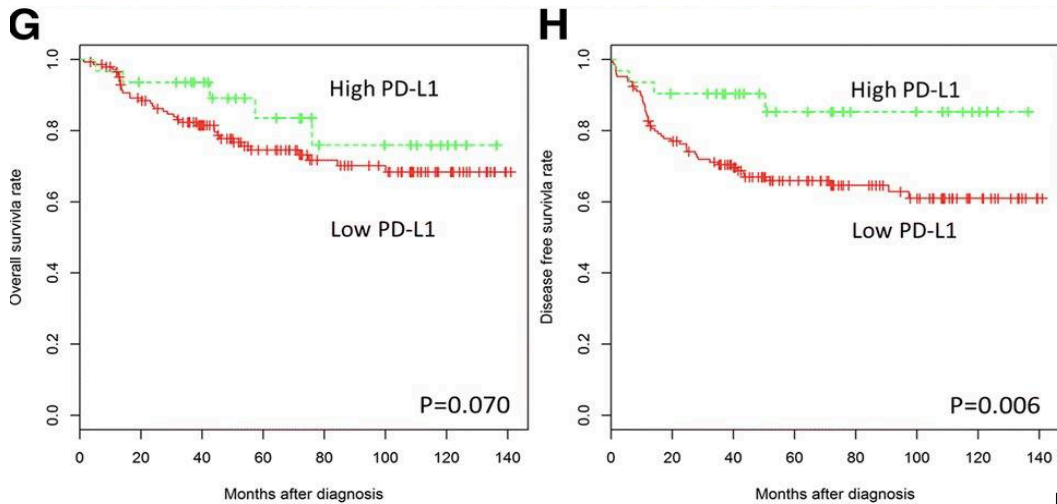


Figura 5. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (40).

“Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer” de Zhu X et al (41). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo policlonal de conejo anti-PD-L1 humano E1L3N XP Rabbit mAb (Tecnología de señalización celular Europa, BV, Frankfurt am Main, Deutschland). La expresión de PD-L1 se semicuantificó utilizando el siguiente método de puntuación: puntuación 0 si $<1\%$ de células cancerosas expresaban PD-L1 en el citoplasma y / o en la membrana celular, puntuación 1 si se expresaban ≥ 1 y $<5\%$ de células cancerosas. PD-L1, puntuación 2 si $\geq 5\%$ pero $<10\%$ de células cancerosas expresaron PD-L1, y puntuación 3 si $\geq 10\%$ de células cancerosas expresaron PD-L1. Las muestras con puntuación 1, 2 y 3 se consideraron positivas para la expresión de PD-L1.

Se encontró que veinticuatro de 108 pacientes (22%) eran positivos para la expresión de PD-L1; estos pacientes con expresión positiva mostraron una SLE reducida (promedio de 72,4 meses) durante al menos 5 años de seguimiento en comparación con los pacientes sin expresión de PD-L1 (promedio de 95,4 meses) ($p = 0,001$). Además, la proporción de

recurrencia local / metástasis a distancia fue significativamente mayor en el grupo positivo para PD-L1 (33,3%) que en el grupo negativo para PD-L1 (8,3%).

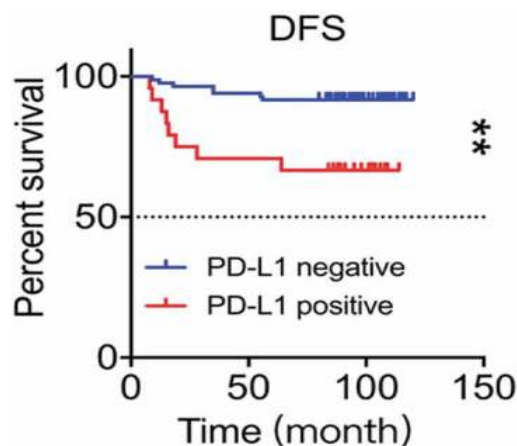


Figura 6. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con expresión de PD-L1 (41).

“PD-1 and PD-L1 Expression in Male Breast Cancer in Comparison with Female Breast Cancer” de Manson QF et al (42). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo Ventana, clon SP263 (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EE. UU).

La positividad tanto en células tumorales como en células inmunes se puntuó individualmente, en las células tumorales, se estimó el porcentaje de tinción membranosa positiva en 1% y 5% de corte. En 1% de corte el 20,2% de las muestras (44/218) fueron positivas para PD-L1 mientras que en el 5% de corte el 8,7% (19/218) fueron positivas.

El seguimiento con cáncer de mama fue de 8,5 años (rango de 0,1 a 22,1 años). La expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunes no se correlacionó significativamente con la SG en pacientes con cáncer de mama ($p=0,776$). Lo que si se observó es que en las pacientes con tumores de grado 3, ER negativos y falta de expresión de PD-L1 tumoral, tienen un peor resultado de supervivencia general en comparación con las pacientes con expresión de PD-L1 positivo.

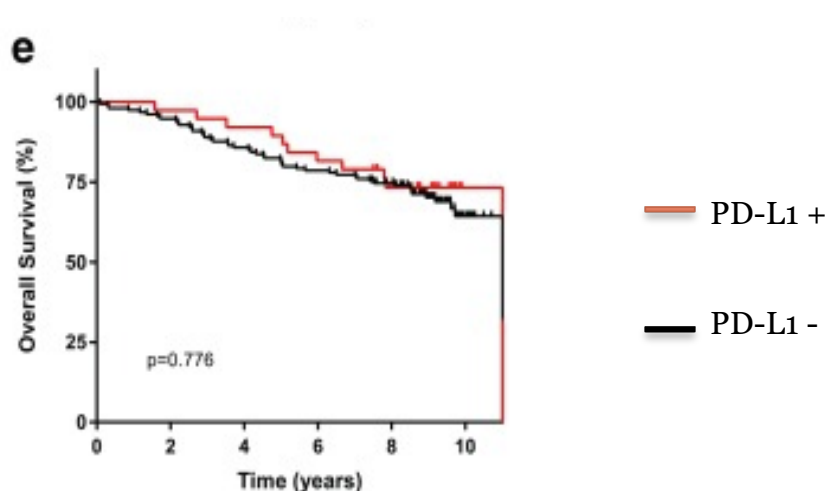


Figura 7. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global de pacientes con expresión de PD-L1 (42).

“Expression of programmed death ligand-1 and programmed death-1 in samples of invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with prognosis” de Zhou T et al (43). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1 humano Abcam Technology Co.Ltd (Pudong, Shanghai, China ab213524)

La clasificación de la intensidad de la tinción fue la siguiente: 0 para la ausencia de tinción, 1 para la tinción de color amarillo claro, 2 para la tinción de amarillo pardusco y 3 para la tinción leonado. La clasificación de densidad celular positiva fue la siguiente: 0 para menos del 1% teñido, 1 para 1 a 10%, 2 para 11 a 50% y 3 para 51 a 100%. Para la media del producto de la puntuación de densidad celular positiva y la puntuación de intensidad de tinción, hasta 1 se consideró negativo y más de 1 se consideró positivo.

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 33,1% (45/136) entre las 136 pacientes con carcinoma ductal invasivo de mama. A nivel del subtipo molecular la positividad de PD-L1 fue de: Luminal 7,4% (2/27), Luminal B 29,5% (13/44), HER2 42,1% (8/19), TNBC 47,8% (22/46).

Mediante el análisis de Kaplan-Meier se demostró que la expresión de PD-L1 era un factor de riesgo independiente para el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama ya que las pacientes con carcinoma ductal invasivo de mama PD-L1 positivo tenían un mayor riesgo de recurrencia y metástasis ($p=0.018$).

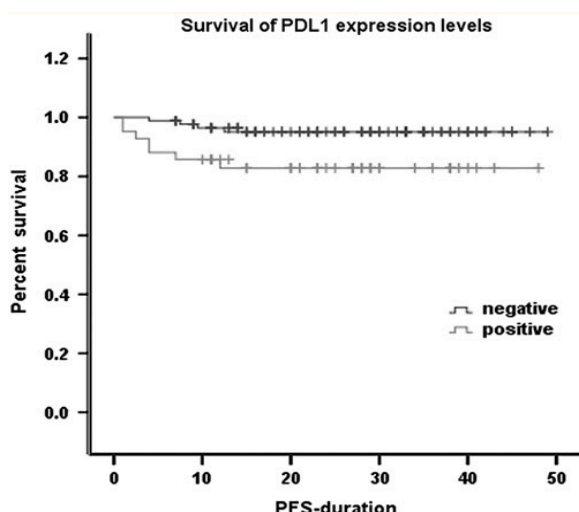


Figura 8. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia de pacientes con expresión de PD-L1 (43).

“Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer” de Muenst S et al (44). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo policlonal PD-L1 antihumano de conejo prediluido (Abcam, Cambridge, Reino Unido) y Ventana clon SP263 (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EE. UU). La expresión de PD-L1 se cuantificó utilizando la puntuación Histo-modificada (puntuación H), con un rango de puntuaciones posibles de 0 a 300. La expresión se clasificó en dos grupos de acuerdo con las distribuciones de frecuencia de las puntuaciones H, utilizando una puntuación de corte de ≥ 100 .

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 23,4% (152/648). A nivel del subtipo molecular la expresión de PD-L1 fue del: Luminal A 12,1% (10/83), Luminal B 21,9% (84/382), HER2 33,9% (19/56), Triple negativo 30,7% (39/127).

En los análisis de supervivencia, los casos de cáncer de mama que expresaban PD-L1 tenían una SG significativamente peor ($p < 0,001$). A nivel del subtipo molecular la expresión de PD-L1 se asoció con SG disminuida en el luminal B HER2⁻ ($p < 0,001$), el luminal B HER2 ($p < 0,001$), el subtipo HER2 ($p = 0,0131$) y el subtipo basal ($p < 0,001$).

Es de destacar que no hubo asociación con la SG en el subtipo luminal A ($p = 0,132$). En el análisis multivariado, después de ajustar por edad, grado, tamaño del tumor, estado de los

ganglios linfáticos y subtipo intrínseco, la expresión de PD-L1 demostró ser un factor pronóstico negativo independiente para la SG.

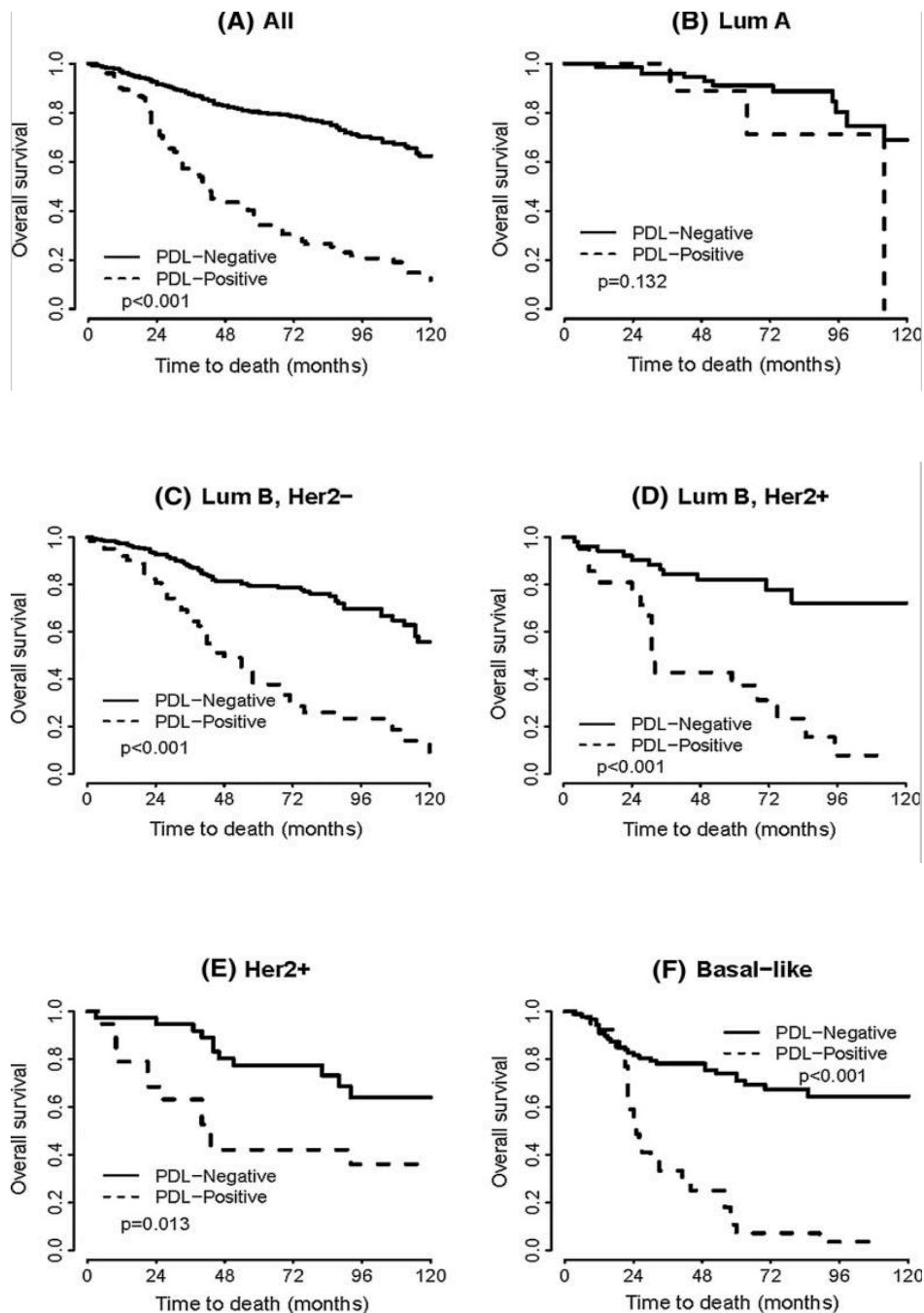


Figura 9 Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con expresión de PD-L1. A- Todos los pacientes, B-Luminal A, C-Luminal B (HER2-), D- Luminal B (HER 2+), E- HER2, F- Triple negativo (44).

“PD-L1 Expression Is Associated with Tumor FOXP3+ Regulatory T-Cell Infiltration of Breast Cancer and Poor Prognosis of Patient” de Li Z et al (45). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo policlonal primario contra PD-L1 Abcam (ab58810, policlonal, dilución 1: 500, Cambridge, Reino Unido).

La expresión de PD-L1 en el citoplasma y / o en la membrana celular de las células tumorales se consideró positiva y se cuantificó utilizando el sistema Histo-score. La intensidad se puntuó como 1+ = débil, 2+ = moderado, 3+ = fuerte; con un rango de puntuaciones que va desde 0 a 300. La expresión de PD-L1 se clasificó en dos grupos según una puntuación H de corte de 100 (0-99 = expresión negativa; 100-300 = expresión positiva).

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 46,1% (231/501). A nivel del subtipo molecular la expresión de PD-L1 fue del: Luminal A 37% (68/184), Luminal B 46,7% (87/186), HER2 57,5% (23/40), Triple negativo 58,2% (53/91).

El análisis univariado y multivariado reveló que la expresión de PD-L1 fue un predictor desfavorable de SG y SLE ($p < 0,001$).

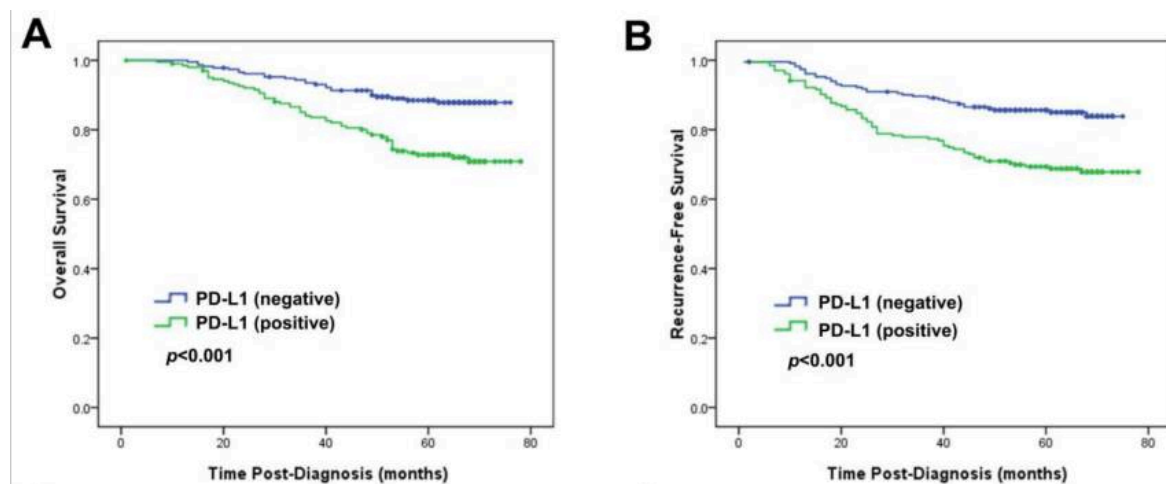


Figura 10. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (45).

“Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer” de Polónia A et al (46). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo monoclonal de conejo clon SP142 (dilución 1:60; Spring Bioscience, Pleasanton, California, EE. UU.). La positividad se definió como la tinción membranosa y citoplasmática $\geq 1\%$ tanto en células tumorales como en TIL estromal.

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 5,8% (23/397). A nivel del subtipo molecular la expresión de PD-L1 fue del: Luminal A 2,3% (6/258), Luminal B 13,3% (4/26), HER2 0% (0/29), Triple negativo 16,2% (13/80). La expresión de PDL1 no se asoció significativamente con las tasas de SLE o SG.

“High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer” de Qin T et al. (47) Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo primario de conejo anti-PD-L1 Cell Signaling (Technology Beverly, MA).

La tinción de más del 5% de la membrana de la célula tumoral fue considerada el umbral de puntuación para determinar si la muestra tenía una expresión positiva o negativa.

En este estudio de 870 pacientes con cáncer de mama, la positividad total de PD-L1 fue superior al 20% (174/870). A nivel del subtipo molecular la expresión de PD-L1 fue del: Luminal A 11,5% (37/321), Luminal B 8,6% (28/327), Triple negativo 55,9% (124/222).

Los valores de la SLE de cinco años para los pacientes PD-L1 positivas y PD-L1 negativos fueron del 78,6% vs 84,9% ($p = 0,012$). La SG del cáncer para los pacientes positivos para PD-L1 fue significativamente más deficiente que la de los pacientes negativos para PD-L1 (88% frente a 91,5%) ($p < 0,001$).

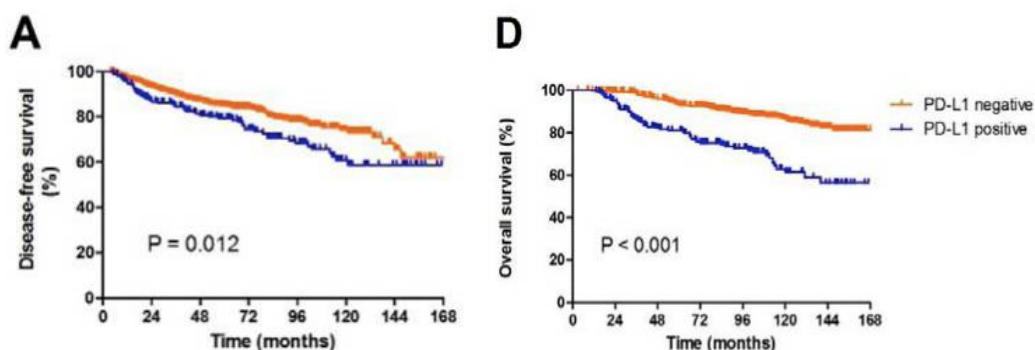


Figura 11. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (47).

“Predictive and prognostic value of PDL1 protein expression in breast cancer patients in neoadjuvant setting” de Wu Z et al (48). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo monoclonal de conejo anti-PDL1 E1L3N (Cell Signaling Technology, INC.). La positividad de PDL1 se especificó como más del 1% de tinción positiva en la célula tumoral.

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 50% (47/94). A nivel del subtipo molecular de los 94 pacientes, PDL1 se expresó en el 66,7% del cáncer de mama HER2, en el 66,7% del TNBC, y en menor medida en el tipo luminal 47,6%.

Los pacientes negativos para PDL1 produjeron una mejor supervivencia que los positivos ($p = 0,015$).

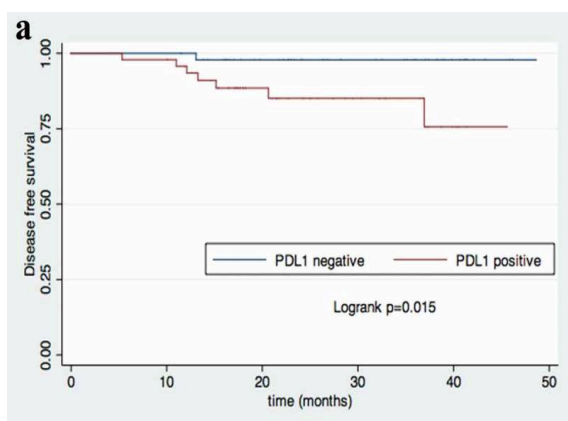


Figura 12. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (48).

“PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy” de Chen S et al (49). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1 humano Abcam (Inc ab205921). La densidad de tinción positiva para PD-L1 se midió utilizando un sistema de imágenes computarizado (Leica Microsystems Imaging Solutions Ltd, Cambridge, Reino Unido).

La expresión de PD-L1 alto en células tumorales fue del 49,5% (153/309) mientras que la expresión de PD-L1 bajo fue del 50,5% (156/309).

A nivel del subtipo molecular: el Luminal A expresó en el 53,9% (41/76) PD-L1 alto y en 46% (35/76) PD-L1 bajo, Luminal B expresó en el 44,7% (46/103) PD-L1 alto y en 55,3 (57/103) PD-L1 bajo, HER2 expresó en el 55,3% (26/47) PD-L1 alto y en 44,68% (21/47) PD-L1 bajo, Triple negativo expresó en el 48,2% (40/83) PD-L1 alto y en 51,8% (43/83) PD-L1 bajo.

Respecto a la supervivencia, el valor pronóstico de PD-L1 fue más significativo entre los pacientes con TNBC para ambos SLE y SG ($p = 0,002$) ($p = 0,006$). Además, la expresión de PD-L1 fue capaz de diferenciar entre pacientes con TNBC de bajo riesgo y de alto riesgo, con valores de SLE a 5 años de 89% y 45%, respectivamente, y valores de SG a 5 años de 91% y 51%, respectivamente.

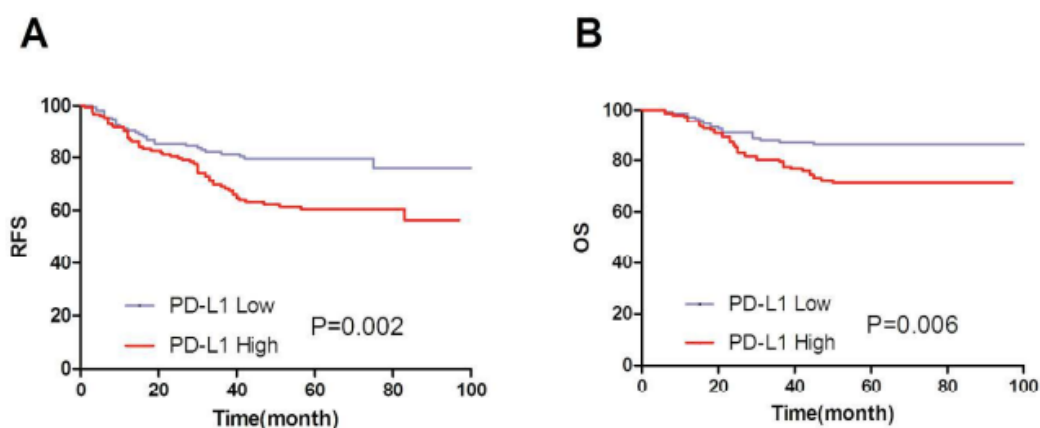


Figura 13. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (49).

“PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer” de Wang ZQ et al (50). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con el anticuerpo anti-PD-L1 clon SP142 (Pleasanton, CA, 1/1000). Se evaluó la expresión de PD-L1 mediante el método de puntuación H que cuantifica la expresión como el producto de la intensidad de la tinción (clasificada de 0 a 3) y la proporción de células tumorales de tinción positiva (0 al 100%) para dar un rango de puntuación de expresión de 0 a 300.

A nivel del subtipo molecular: el Luminal A expresó en el 12% (23/443) PD-L1 alto y en 88% (170/443) PD-L1 bajo, Luminal B expresó en el 21% (10/48) PD-L1 alto y en 79% (38/48) PD-L1 bajo, HER2 expresó en el 9% (6/67) PD-L1 alto y en 91% (61/67) PD-L1 bajo, Triple negativo expresó en el 32,7% (34/104) PD-L1 alto y en 67,3% (70/104) PD-L1 bajo.

PD-L1 no fue pronóstico de SLE o SG. En el Triple Negativo el estado positivo de PD-L1 mostró una tendencia hacia una mejor SG y se asoció significativamente con el SLR ($p=0,018$).

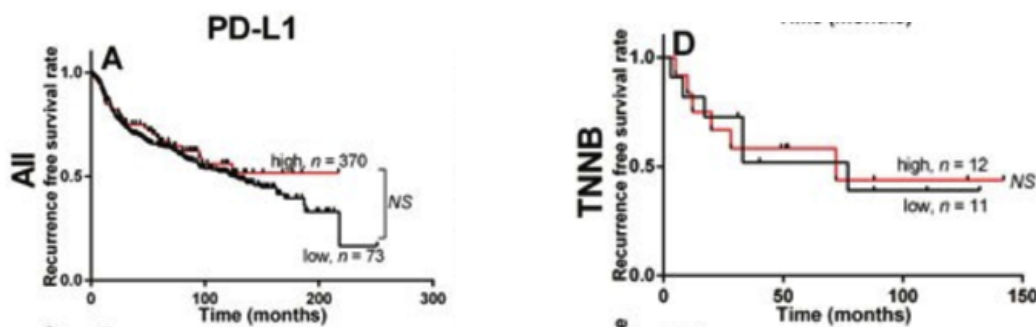


Figura 14. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes (izquierdas) y en pacientes Triple Negativo (derecha) con expresión de PD-L1 (50).

“The role of programmed death ligand-1 and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer overexpressing HER2 gene” de Li Y et al (51). Utilizó la técnica IHC, tiñendo las muestras con los anticuerpos anti-PD-L1 clon 28-8 y 22C3. Se evaluó el porcentaje de tinción membranosa parcial o completa positiva en las células tumorales y los TIL, considerándose una puntuación $\geq 1\%$ como positiva.

De los 191 pacientes elegibles el clon 28-8 de PD-L1 se expresó en el 25,7% de los tumores, mientras que el clon 22C3 se expresó en el 11,5% de los tumores.

Los pacientes sin recurrencia tuvieron una expresión de PD-L1 más alta que aquellos con recurrencia ($p = 0.011$). Esto se recalca sabiendo que el 14,5% (16/110) de los pacientes que fueron tratados con quimioterapia adyuvante basada en Trastuzumab desarrollaron recidiva tumoral en 5 años, mientras que el 19,4% (14/72) que fueron tratados con quimioterapia adyuvante no basada en Trastuzumab desarrollaron recidiva tumoral en 5 años.

“Clinicopathological values of PD-L1 expression in HER2-positive breast cancer” de Kurozumi S et al. (52) La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo SP142 (dilución 1:50; Spring Bioscience, EE. UU.). Las células de cáncer de mama con una tasa de tinción citoplásmica y / o de membrana $\geq 1\%$ se clasificaron como positivas.

La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 8,1% (20/248). A nivel del subtipo molecular se expresó PD-L1: HER2 23,6% (7/194), Triple negativo 27,7% (13/47).

La expresión de PD-L1 no fue un factor pronóstico significativo en ninguno de los subtipos de cáncer de mama.

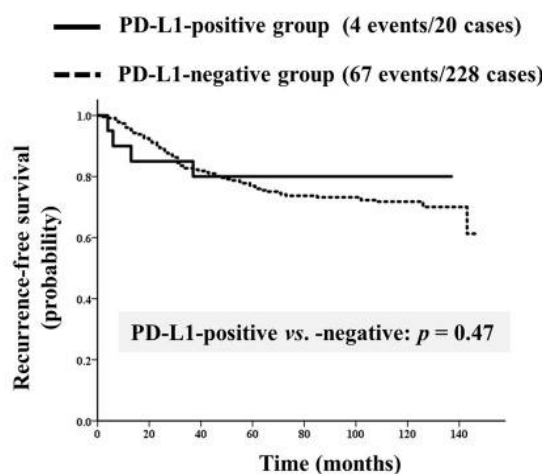


Figura 15. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con expresión de PD-L1 positiva y negativa (52).

“The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer” de Mori H et al (53). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo anti-PD-L1 primario (E1L3N; conejo monoclonal, Cell Signaling Technology, Beverly, MA). PD-L1 débil-positivo se definió como la expresión de PD-L1 membranosa en el 1-49% de las células tumorales, y PD-L1 positivo fuerte se definió como expresión en $\geq 50\%$ de la célula tumoral.

Entre los 248 tumores TNBC, la expresión de PD-L1 se clasificó como fuerte positiva en 38 (15,3%), débilmente positiva en 65 (26,2%) y negativa en 145 (58,5%).

La mediana de seguimiento en esta cohorte fue de 68 meses (rango 2-150 meses). No hubo diferencias significativas en la SLE y la SG ($p=0,56$) ($p=0,13$) entre los pacientes con tumores PD-L1 positivos y aquellos con tumores PD-L1 negativos.

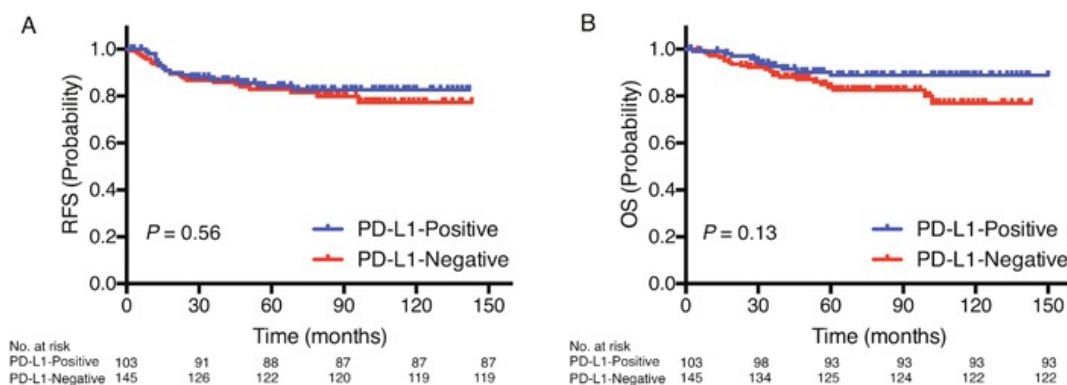


Figura 16. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (53)

“Pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo: estudio de fase Ib KEYNOTE-012” de Nanda R et al (54). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo 22C3 anti-PD-L1 humano (Merck & Co., Kenilworth, NJ). La positividad de PD-L1 se definió como la expresión en el estroma o en $\geq 1\%$ de las células tumorales.

De los 111 pacientes con TNBC metastásico, la expresión de PD-L1 fue del 58,6% (65/111). Utilizando un ensayo prototipo que puntúa la expresión de PD-L1 como el

porcentaje de tinción de células inflamatorias y tumorales para PD-L1, hubo evidencia de una probabilidad creciente de respuesta ($p = 0,028$) para SG y reducción en la SLE ($p = 0.012$) con expresión creciente de PD-L1.

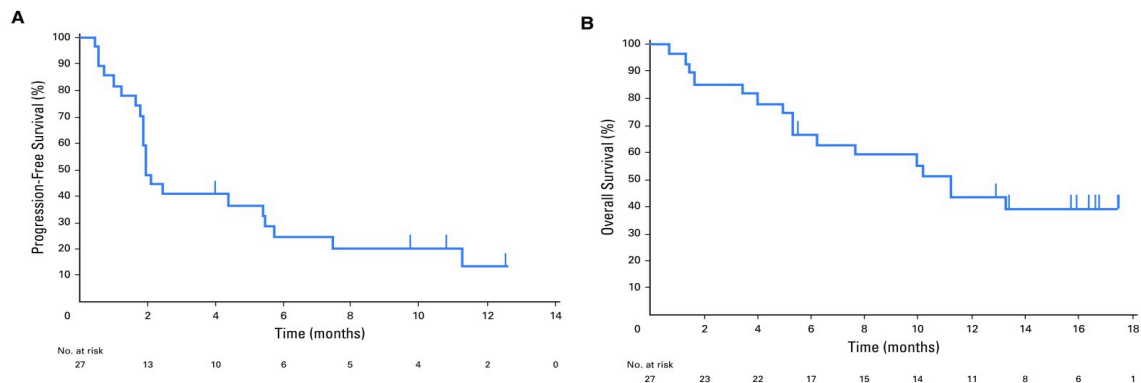


Figura 17. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (54).

“Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies” de Sun WY et al (55). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando los anticuerpos monoclonales anti-PD-L1: E1L3N, clones 28-8, y SP142. La positividad de la expresión en células cancerosas se analizó mediante varios valores de corte (1, 5, 10 y 50%).

Tabla 8. La expresión de anticuerpos monoclonales PD-L1 en TNBC (55).

	PD-L1 (28-8)	PD-L1 (E1L3N)	PD-L1 (SP142)
Valor de corte del 1%			
Negativo	189 (86,7)	186 (85,3)	193 (88,5)
Positivo	29 (13,3)	32 (14,7)	25 (11,5)
Valor de corte del 5%			
Negativo	191 (87,6)	186 (85,3)	194 (89,0)
Positivo	27 (12,4)	32 (14,7)	24 (11,0)

Tabla 9. Continuación tabla 8.

	PD-L1 (28-8)	PD-L1 (E1L3N)	PD-L1 (SP142)
Valor de corte del 10%			
Negativo	196 (89,9)	194 (89,0)	203 (93,1)
Positivo	22 (10,1)	24 (11,0)	15 (6,9)
50% del valor de corte			
Negativo	214 (98,2)	213 (97,7)	217 (99,5)
Positivo	4 (1,8)	5 (2,3)	1 (0,5)

La negatividad de PD-L1 (28-8) en las células inmunitarias se asoció con una SLE y una SG más cortas. La metástasis en los ganglios linfáticos se correlacionó con la negatividad de PD-L1 (28-8) en las células cancerosas.

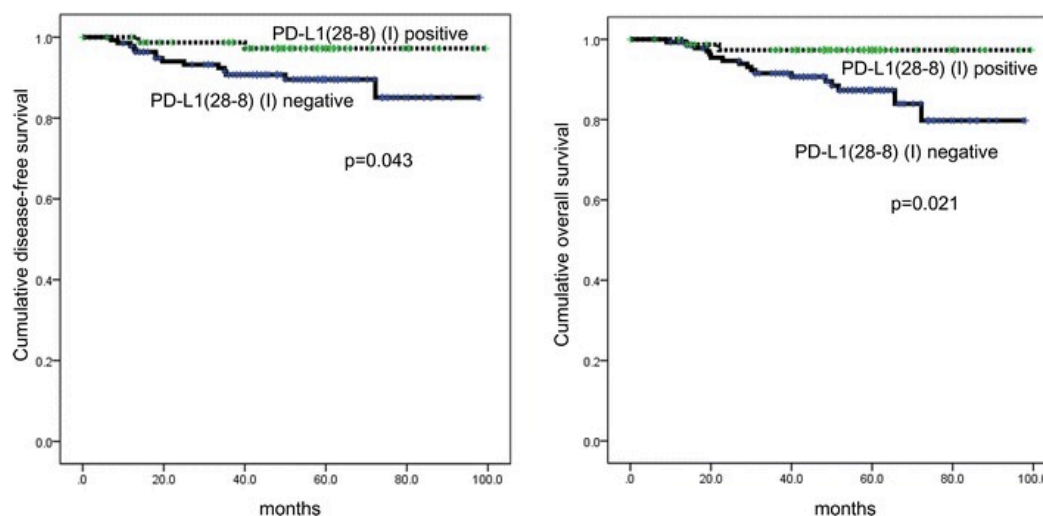


Figura 18. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (55).

“Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Expression Is Associated with a Better Prognosis and Diabetic Disease in Triple Negative Breast Cancer Patients” de Botti G et al (56). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo SP142. Para definir la puntuación de tinción se consideraron parámetros tanto cualitativos como cuantitativos.

Para los criterios cualitativos se consideró la inmunorreactividad de la membrana dividiéndola en "ausente", "incompleta" y "completa", y la intensidad de la reacción a nivel de membrana, dividiéndola en "leve", "moderada" e "intensa". Para los criterios cuantitativos, se consideró el porcentaje de células tumorales positivas $\geq 10\%$. Se definieron como casos de "puntuación 0" con ausencia de inmunorreactividad membranosa o positividad citoplásmica leve / moderada; Casos "Score 1+" con positividad membranosa incompleta, que puede ser basolateral y / o con barras semicirculares, con inmunorreactividad moderada / intensa, con / sin positividad citoplásmica, en $\geq 10\%$ de las células tumorales; Casos de "puntuación 2+" con positividad membranosa completa, en $\geq 10\%$ de las células tumorales.

El 20,3% de las muestras mostraron una puntuación de 0, el 15,6% una puntuación de 1 y el 57,4% una puntuación de 2. La expresión de PD-L1 tumoral se asoció con una mejor SLE. Hubo una fuerte asociación estadística entre PD-L1 + TNBC y SLE ($p = 0.040$). Sin embargo, la asociación estadística con la SG no es significativa ($p = 0,224$).

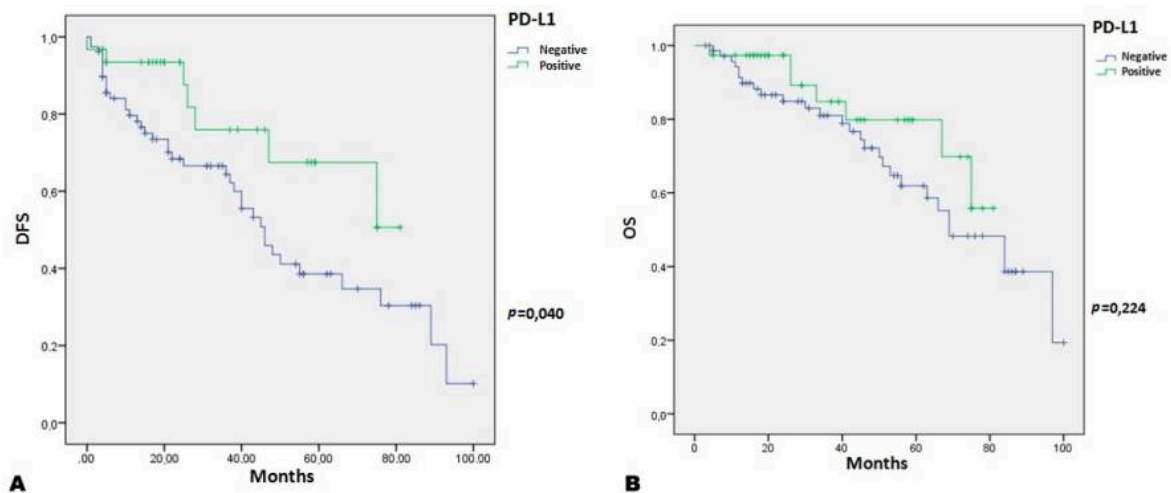


Figura 19. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (56).

“The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers” de Barrett MT et al. (57) La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo anti-PD-L1 clon 22C3 (Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA, EE. UU) y el anticuerpo anti-PD-1 clon NAT105 (Cell Marque, Rocklin, CA, EE. UU).

Se aplicó un sistema de puntuación semicuantitativo con un rango de 0 a 5, la puntuación fue: negativo: 0; raro: 1 = células positivas individualizadas o solo un foco muy pequeño dentro o directamente adyacente al tejido tumoral; bajo: 2 = pequeños grupos poco frecuentes de células positivas dentro o directamente adyacentes al tejido tumoral; moderada: 3 = un solo grupo grande, múltiples grupos más pequeños o infiltración difusa moderadamente densa dentro o directamente adyacente al tejido tumoral; alto: 4 = un solo grupo denso muy grande, múltiples grupos grandes o infiltración difusa densa; y muy alto: 5 = grupos coalescentes, infiltración densa en todo el tejido tumoral.

Para las 54 muestras, 3 muestras tuvieron resultado negativo, 4 tuvieron resultado raro, 15 tuvieron resultado bajo, 12 tuvieron resultado moderado, 12 tuvieron resultado alto y 8 tuvieron resultado muy alto.

7 de 54 (13%) TNBC tuvieron tinciones negativas o raras mientras que el 47% tenían una tinción positiva para PD-L1 (puntuación IHC de 2 o más).

La expresión de PD-L1 en las superficies de las células tumorales se correlacionó con una mejor SG y SLE en los TNBC resecados ($p=0,0024$) ($p=0,0095$).

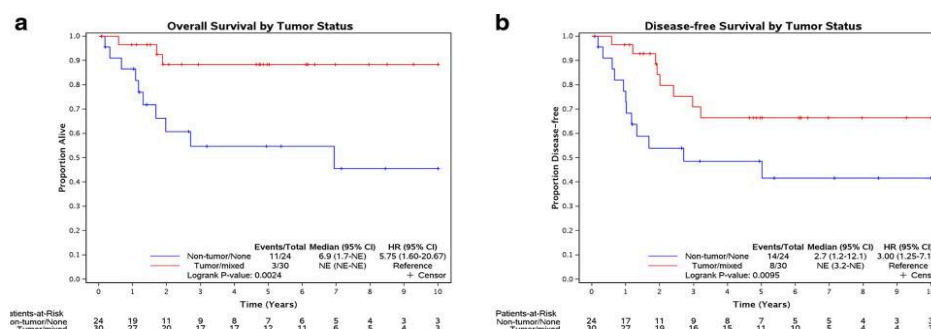


Figura 20. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (57).

“PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer: implication for prognostic biomarker” de Guo L et al (58). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo monoclonal de conejo previamente validado clon SP142 (Ventana, Tucson, AZ). La tinción se evaluó a través de una escala de puntuación de cuatro puntos: 0 (sin tinción), 1+ (tinción citoplásmica y / o membranosa débil en <10% de las células positivas), 2+ (débil a moderada tinción citoplásmica y / o membranosa en $\geq 10\%$ de las células positivas) o 3+ (tinción citoplásmica y / o membranosa fuerte en $\geq 10\%$ de las células positivas).

De las 183 muestras de cáncer de mama, la expresión de PD-L1 fue del 8,7%. A nivel de subtipo molecular, las muestras de TNBC expresaron en un 13,7% (16/116) PD-L1 positivo y las muestras no TNBC expresaron en un 13,4% (9/67) PD-L1 positivo.

Los datos de supervivencia general estaban disponibles para 183 pacientes con una mediana de seguimiento de 76,4 meses. La expresión de PD-L1, ya sea por células inmunes o células tumorales, no se asoció significativamente con el resultado de la SG ni SLE en los grupos TNBC, de tipo basal ni de tipo no basal ($p=0,30$).

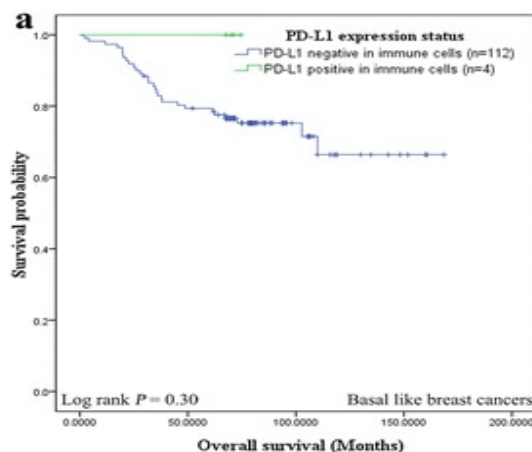


Figura 21. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global de pacientes con expresión de PD-L1 (58).

“The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC)” de Tomioka N et al (59). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo clon SP142 (dilución 1:20; Spring Bioscience, Pleasanton, Canadá). La expresión de PD-L1 fue definida como negativa (menos del 1%), baja (1-49%) o alta (al menos 50%), luego los tumores se dividieron en dos grupos, bajo-PD-L1 (negativo o bajo: $< 50\%$) y alto-PD-L1 (alto: $\geq 50\%$).

De las 22 muestras: 13 fueron <10 , 3 fueron de ≥ 10 a <20 , 1 fue de ≥ 20 a <30 , 0 fue de ≥ 30 a <40 , 0 fue de ≥ 40 a <50 , 3 fueron de ≥ 50 a <60 , 2 fueron de ≥ 60 a <70 y 0 fueron de ≥ 70 a <80 . Podemos resumir que La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 22,7%.

Aquellos con tumores PD-L1 alto mostraron una SLE significativamente desfavorable ($p = 0,0032$) y SG extremadamente peor ($p = 0,0002$) contra aquellos con tumores PD-L1 bajo.

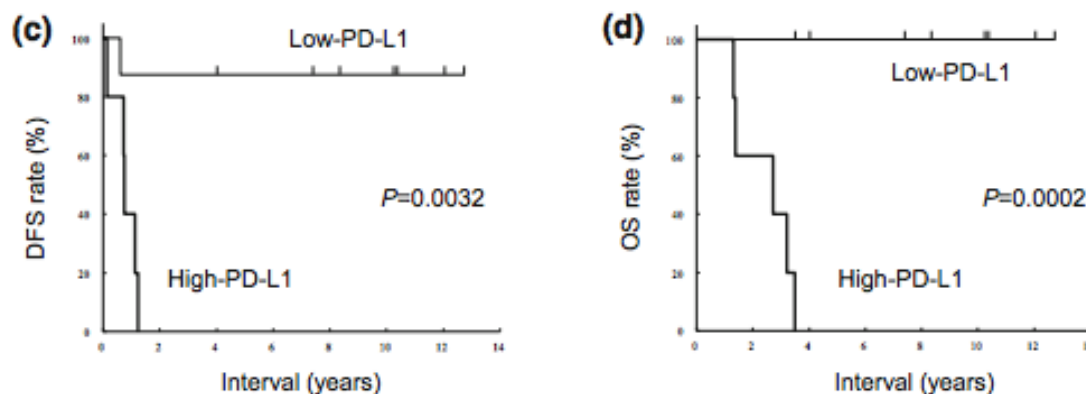


Figura 22. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre de enfermedad (izquierda) de pacientes con expresión alta y baja de PD-L1 (59).

“PD-L1 Protein Expression in Middle Eastern Breast Cancer Predicts Favorable Outcome in Triple-Negative Breast Cancer” de Parvathareddy SK et al (60). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante IHC, usando el anticuerpo primario contra PD-L1 E1L3N (dilución 1:50, pH 9,0, Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Como sistema de puntuación para la positividad de PD-L1 se utilizó un punto de corte de $\geq 5\%$.

De las 1009 muestras de cáncer de mama incluidas se observó la expresión de PD-L1 en el 32,8% (329/1009). De las 846 muestras de TNBC el 31,3% (265/846) fueron positivos para PD-L1.

No se encontró una asociación significativa entre la expresión de PD-L1 y la SG ($p = 0,6274$) ni con la SLE ($p = 0,7091$) en las muestras.

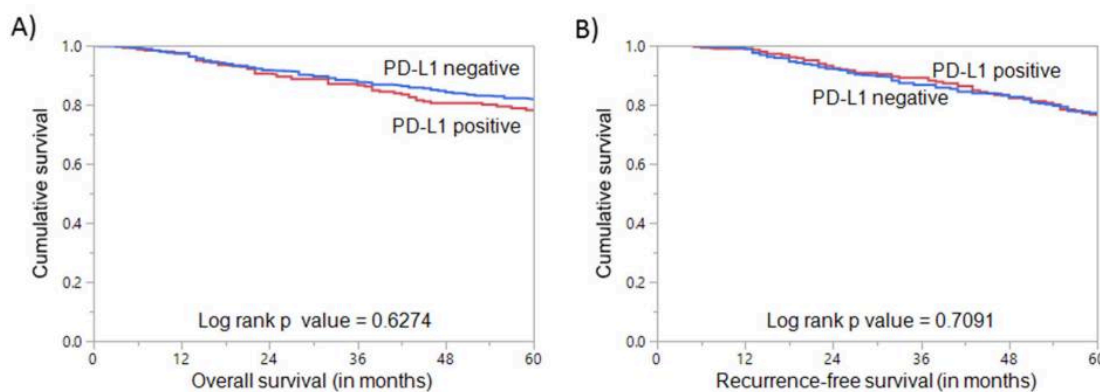


Figura 23 Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (60).

A nivel específico del subtipo molecular TNBC se encontró que los TNBC positivos para PD-L1 tienen un impacto favorable sobre la SG ($p = 0,0226$) y sobre la SLE ($p = 0,0169$).

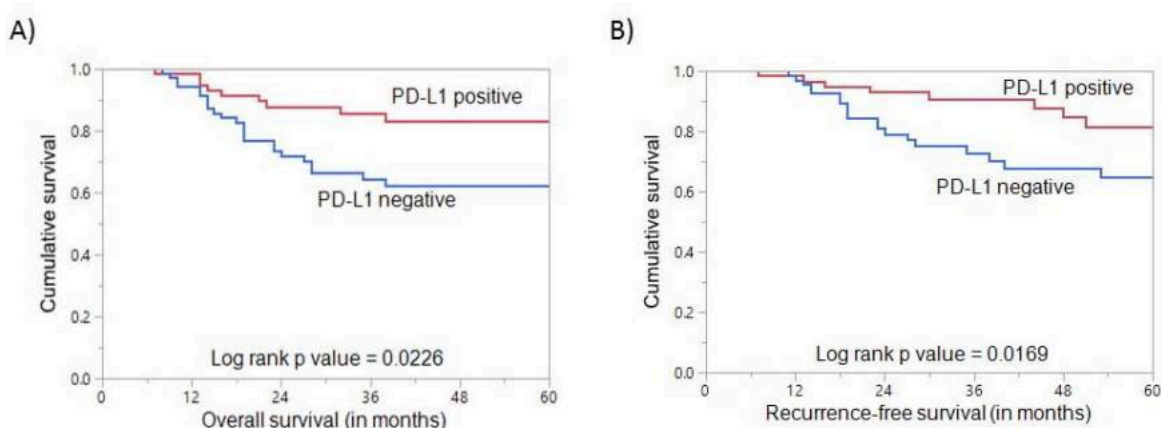


Figura 24. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (izquierda) y a la supervivencia libre de enfermedad (derecha) de pacientes Triple Negativo con expresión de PD-L1 (60).

“PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy” de Bertucci F et al (61). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante microarrays de ADN. La expresión de PDL1 (CD274) se midió analizando el conjunto de sondas 227458_at Affymetrix cuya identidad y especificidad se verificaron usando el programa NCBI BLASTN 2.2.29+ y mostró una precisión del 100%. Para la escala de puntuación "PDL1-alta" se definió por una relación $T / NB \geq 2$ y sin sobreexpresión ("PDL1- bajo") por una relación $T / NB < 2$.

El 38% de las muestras de IBC (42 de 112) mostraron sobreexpresión de PD-L1. A nivel de subtipo molecular los resultados fueron: el Luminal A expresó en el 19% (4/21) PD-L1 alto y en 81% (17/21) PD-L1 bajo, Luminal B expresó en el 18,2% (4/22) PD-L1 alto y en el 81,8% (18/22) PD-L1 bajo, HER2 expresó en el 53,6% (15/28) PD-L1 alto y en el 46,2% (13/28) PD-L1 bajo, Triple negativo expresó en el 50% (14/28) PD-L1 alto y en el 50% (14/28) PD-L1 bajo, en el cáncer de mama subtipo indeterminado se expresó en el 38,4% (5/13) PD-L1 alto y en el 61,5% (8/13) PD-L1 bajo.

La expresión de PDL1 no se asoció con SLM ($p=0,479$) ni con SG ($p=0,852$).

B

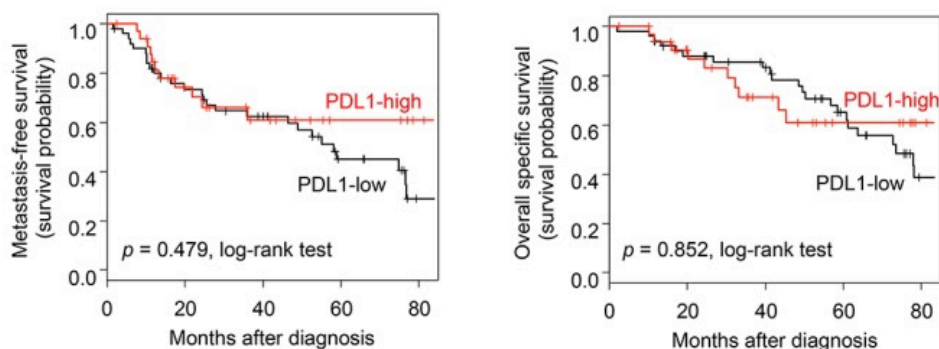


Figura 25. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global (derecha) y a la supervivencia libre sin metástasis (izquierda) de pacientes con expresión de PD-L1 (61)

“*In Situ* Tumor PD-L1 mRNA Expression Is Associated with Increased TILs and Better Outcome in Breast Carcinomas” de Schalper KA et al (62). La detección *in situ* de las transcripciones de PD-L1 en muestras de FFPE TMA se realizó mediante el ensayo RNAscope con sondas de hibridación *in situ* diseñadas a medida (Advanced Cell Diagnostics) acopladas a la detección de fluorescencia cuantitativa automatizada (QIF). Se usó sondas de ubiquitina C (UbC) como control positivo y ARNm del gen DapB como control negativo.

El punto de corte para la positividad del ARNm de PD-L1 se definió como el umbral de ruido del sistema. Esto se determinó utilizando la puntuación QIF media de la hibridación *in situ* de DapB (gen bacteriano de control negativo) en un portaobjetos de sección en serie teñido en el mismo lote que las muestras experimentales. Las puntuaciones de ARNm de PD-L1 entre experimentos se normalizaron en promedio utilizando las puntuaciones de DapB de cada ejecución independiente como referencia. Los casos con señal de ARNm de PD-L1 por encima de DapB se consideraron positivos y los casos con puntuaciones iguales o inferiores se consideraron negativos.

En el grupo YTMA128 el 55,7% de los casos mostraron expresión de ARNm de PD-L1 y en el grupo YTMA201 el 59,5% de los casos mostraron expresión de ARNm de PD-L1.

En pacientes de YTMA201 con un seguimiento relativamente prolongado (seguimiento medio, 139 meses), la expresión de ARNm de PD-L1 en el compartimento tumoral se asoció significativamente con una SLE más prolongada ($p=0,01$).

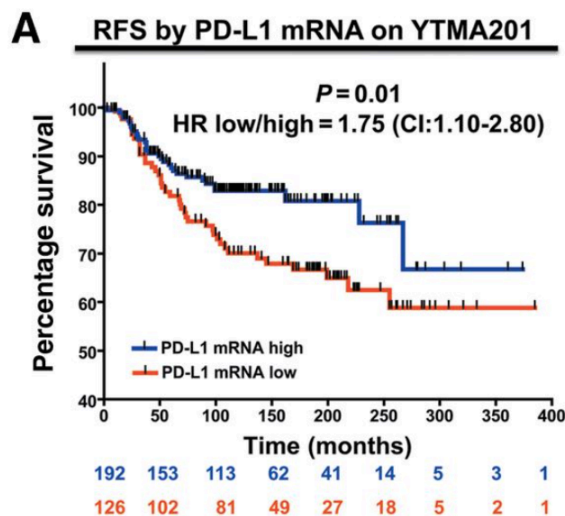


Figura 26. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la de pacientes con expresión de PD-L1 alta y baja (62).

“Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer” De Sabatier R et al (63). La expresión de PD-L1 se evaluó mediante microarrays de ADN, utilizando 244K CGH Microarrays (Hu-244A, Agilent Technologies Inc. Santa Clara, CA, EE.UU.) Affymetrix U133 Plus 2.0. Para el sistema de puntuación, PDL1-alta" se definió por una relación T / NB ≥ 2 y sin sobreexpresión "PDL1- bajo" por una relación T / NB < 2 .

El conjunto final de datos agrupados incluyó 5.454 cánceres de mama invasivos primarios, no metastásicos, no inflamatorios.

La expresión de PD-L1 alta en células tumorales fue del 19,7%. A nivel de subtipo molecular los resultados fueron: el Luminal A expresó en el 8,8% (133/1515) PD-L1 alto y en el 91,2% (1382/1515) PD-L1 bajo, Luminal B expresó en el 15% (186/1243) PD-L1 alto y en el 85% (1057/1243) PD-L1 bajo, HER2 expresó en el 27% (227/841) PD-L1 alto y en el 73% (614/841) PD-L1 bajo, Triple negativo expresó en el 37,6% (453/1205) PD-L1 alto y en el 62,4% (752/1205) PD-L1 bajo, en el cáncer de mama subtipo indeterminado se expresó en el 11,8% (77/650) PD-L1 alto y en el 88,2%(573/650) PD-L1 bajo.

La expresión de PDL1 influyó en la SLM en el subtipo TNBC con 63% de SLM a 5 años (CI95 55-73) en el grupo "PDL1-up" y 44% (CI95 36-54) en el grupo "PDL1-no up" ($p =$

5.05E-04). Por el contrario, no se observó una influencia significativa en los otros subtipos: luminal A ($p = 0,76$), luminal B ($p = 0,60$), HER2 ($p = 0,09$) e indeterminado ($p = 0,07$).

La expresión de PDL1 no se asoció con una SG en toda la población ($p = 0,07$) pero se asoció con un mejor SG para los tumores TNBC, en los que la SG a los 5 años fue del 82% (IC95 78-87) en caso de *regulación* positiva de *PDL1* y del 68% (IC95 63-72) en ausencia de regulación positiva ($p = 3.05E-07$).

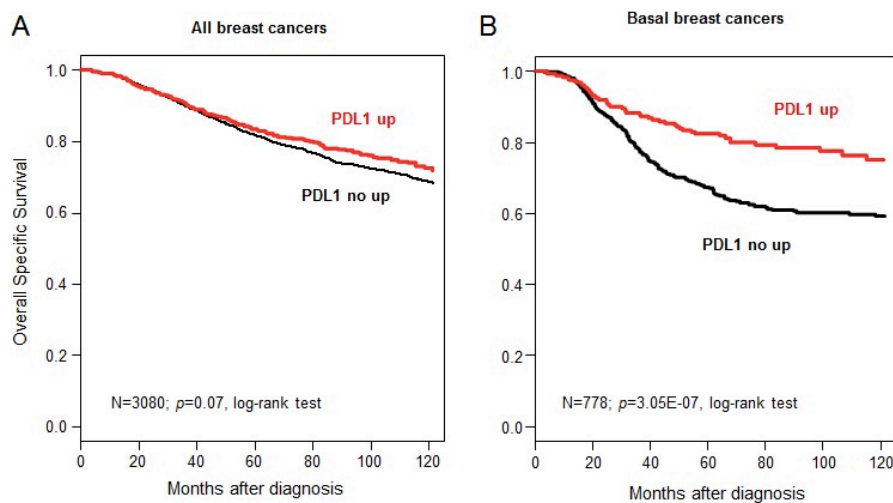


Figura 27. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia global de todos los subtipos de cáncer de mama (izquierda) y del subtipo Triple Negativo (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (63).

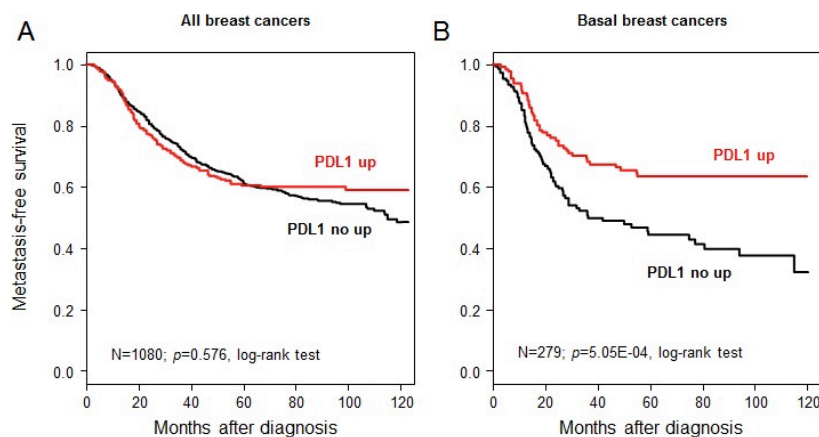


Figura 28. Estimador de Kaplan-Meier en relación a la supervivencia libre sin metástasis de todos los subtipos de cáncer de mama (izquierda) y del subtipo Triple Negativo (derecha) de pacientes con expresión de PD-L1 (63).

Sintetizando los resultados, la expresión de PD-L1 se ha medido utilizando dos técnicas que ha sido la técnica IHC y el microarrays. Utilizando la técnica IHC, el PD-L1 se ha expresado entre un 5,8% y un 58,6%, utilizando la técnica microarrays, la expresión de PD-L1 se ha expresado entre un 19,7% y un 59,7%.

A nivel de la clasificación molecular y utilizando la técnica IHC, en las muestras de cáncer tipo Luminal A el PD-L1 se ha expresado entre un 2,3% y un 53,9%, en las de tipo Luminal B, el PD-L1 se ha expresado entre un 8,6% y un 46,7%, en las de tipo HER2 el PD-L1 se ha expresado entre un 0% y un 66,7% y en las de tipo Triple Negativo el PD-L1 se ha expresado entre un 13,7% y un 66,7%.

A nivel de la clasificación molecular y utilizando la técnica microarrays, en las muestras de cáncer de mama tipo Luminal A se ha expresado PD-L1 entre el 8,8% y el 19%, en las de tipo Luminal B se ha expresado entre el 15% y el 18,5%, en las de tipo HER2 se ha expresado entre el 27% y el 53% y en las de tipo Triple negativo se ha expresado entre el 37,6 % y el 50%.

En relación al pronóstico, diez artículos afirman que la expresión de PD-L1 afecta de manera negativa al pronóstico de los enfermos (38, 41, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 59), siete artículos apoyan la idea de que la expresión de PD-L1 en pacientes con cáncer de mama afecta de manera favorable al pronóstico (39, 40, 51, 55, 56, 57, 62), un artículo no ha encontrado diferencia estadística entre si la expresión de PD-L1 y el pronóstico (53) y por ultimo ocho artículos no han obtenido resultados significativos (42, 46, 50, 52, 54, 58, 60, 61).

V. DISCUSIÓN

En la actualidad las terapias antitumorales se están basando principalmente en moléculas relacionadas con el sistema inmunológico, siendo el PD-L1 una de las más importantes. La investigación sobre esta proteína ha ido avanzando a grandes pasos llegando incluso a aceptarse por la AEMPS y la FDA diferentes fármacos anti PD-L1, incluyéndose dichos fármacos en las guías clínicas de diferentes tipos de cánceres, como es el caso del cáncer urotelial metastásico, el cáncer de pulmón no microcítico metastásico, carcinomas de células renales avanzado o carcinoma de esófago, entre otros (64).

La expresión de PD-L1 se puede determinar a través de diferentes técnicas, en la revisión la técnica más utilizada para detectar la expresión de PD-L1 en las muestras tumorales de cáncer de mama ha sido la IHC ya que 23 de 26 artículos revisados han utilizado esta técnica. La IHC se ha ido perfeccionando en los últimos años, destacando el desarrollo de diferentes anticuerpos anti PD-L1 (11), no se ha llegado a una conclusión de cuál de los anticuerpos tiene mayor eficacia en la tinción del PD-L1 en el cáncer de mama pero la FDA ha aprobado diferentes marcadores a lo largo de estos años que nos proporcionan mayor fiabilidad, esto lo podemos ver en que el anticuerpo anti-PD-L1 IHC 22C3 pharmDx fue aprobado en 2018, al igual que en marzo de 2019 se aprobó el ensayo VENTANA PD-L1 SP142 como un sistema de diagnóstico complementario para seleccionar pacientes con expresión de PD-L1 (65). El anticuerpo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx es el que ha tenido una fecha de aprobación mas reciente, siendo aprobado en mayo de 2020 para cáncer de células escamosas de pulmón no escamoso, urotelial y de cabeza o cuello, aunque también se ha utilizado para el cáncer de mama (66).

Esta variabilidad de anticuerpos se debe a que en cada laboratorio se trabaja con una casa comercial diferente provocando que no haya un anticuerpo universal para la detección del PD-L1 en el cáncer de mama. En el artículo **“Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies”** de Sun WY et al (55), vemos la comparación del anticuerpo 28.8, del E1L3N y del SP142 en muestras de cáncer de mama TNBC, en el cual el anticuerpo E1L3N es el que más porcentaje de tinción de PD-L1 tiene, en todos los cortes (1%,5%,10%,50%). Tomando como referencia

el corte al 1% vemos como la tasa de positividad de E1L3N es del 14,7%, mientras que la del clon 28.8 es de 13,3% y la del anticuerpo SP142 un 11,5% de positividad. Este patrón se repite en todos los cortes haciéndonos ver que el anticuerpo E1L3N es el que mayor porcentaje de tinción de PD-L1 tiene, seguido del clon 28.8 y del clon SP142.

Podemos decir que los anticuerpos más utilizados han sido el anticuerpo E1L3N (6/27) y el anticuerpo SP142 (6/27). Ambos anticuerpos tienen un buen porcentaje de puntuación y una buena reproductibilidad, lo que los diferencia es que el anticuerpo E1L3N tiene una tinción general más débil produciendo que aumente la probabilidad de que existan falsos negativos, especialmente en los casos en los que solo hay tinción focal, hecho que puede modificar la expresión de PD-L1 (67).

Otro punto a tratar es la variabilidad del sistema de puntuación para la tinción del PD-L1, en los diferentes artículos revisados no ha habido un sistema de puntuación universal, sino que cada estudio ha utilizado un sistema con un umbral diferente para determinar cuando la expresión de PD-L1 era positiva. Se han utilizado sistemas de cuantificación del porcentaje de célula teñida, en los que se consideraba tinción positiva como la expresión de PD-L1 en el estroma o en $\geq 1\%$ de las células tumorales; también se han utilizado sistemas de puntaje, como el Allred score, en el que se combina el porcentaje de células positivas y la intensidad de la reacción, considerándose las puntuaciones de 3-8 como positivas (68). Otro sistema de puntaje utilizado ha sido el H score en el cual la puntuación se determina multiplicando el porcentaje de células que demuestran cada intensidad y agregando los resultados en los que una puntuación de 100-300 es considerada como expresión positiva (69).

En el caso de la técnica microarrays se utilizaron dos métodos de puntuación, el primero fue definir la expresión PDL1 alta como la relación $T / NB \geq 2$ y sin sobreexpresión y la expresión PDL1- bajo como la relación $T / NB < 2$ (61)(63). El segundo método de puntuación fue definir el punto de corte para la positividad del ARNm de PD-L1 como el umbral de ruido del sistema, utilizando la puntuación QIF donde la señal de ARNm de PD-L1 por encima de DapB se consideró positiva (62).

Este hecho puede producir que ciertas tinciones o microarrays con un método de puntuación diferente tenga una tasa de positividad mayor o menor, afectando a los resultados totales del porcentaje de expresión total de PD-L1.

Si analizamos el porcentaje de expresión de PD-L1 en relación a la técnica utilizada (IHC o microarrays) vemos como en la IHC se ha expresado entre un 5,8% y un 58,6%. Esto se ha debido a la variabilidad del estudio en relación al anticuerpo utilizado y el sistema de puntuación dado, siendo el artículo **“Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer”** Polónia A et al (46), el que menos porcentaje de expresión tiene con un 5,8% (23/397), utilizando el anticuerpo SP142 y un sistema de puntuación en el que una tinción membranosa y citoplasmática $\geq 1\%$ tanto en células tumorales como en TIL estromal era considerada positiva. Mientras que, el artículo **“Pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo: estudio de fase Ib KEYNOTE-012”** Nanda R et al (54), es el que más porcentaje de expresión tiene con un 58,6% (65/111), utilizando el anticuerpo 22C3 y el mismo sistema de puntuación que en el artículo anterior.

En relación con la técnica microarrays la expresión de PD-L1 IHC se ha expresado entre un 19,7% y un 59,7%. Siendo el artículo **“In Situ Tumor PD-L1 mRNA Expression Is Associated with Increased TILs and Better Outcome in Breast Carcinomas”** Schalper KA et al (62), el que mayor porcentaje de expresión obtuvo con un 59,7% mientras que el artículo **“Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer”** Sabatier R et al (63), fue el que menos porcentaje de expresión obtuvo con un 19,7%. Esto se debe a las variaciones en el uso de sondas de diferentes marcas comerciales y al diferente sistema de puntuación que le ha otorgado cada laboratorio en relación a la marca comercial con la que trabajan.

La técnica microarrays ha mostrado un rango de expresión mayor que la IHC, esto es debido a que la técnica microarrays es una técnica mucho más estandarizada en relación a la reproductividad y términos de especificidad por lo que sus resultados son mucho más fiables que los obtenidos a través de la técnica IHC (35).

Además la técnica microarrays tiene la ventaja de trabajar con muestras muy grandes pudiendo abordar a la vez diferentes puntos de interés como la expresión, la supervivencia, la respuesta a quimioterapia, la respuesta a un fármaco anti-PD-L1 o si hay alteraciones en el número de copias expresando diferentes mutaciones,. Lo negativo de esta técnica es que es más costosa, necesita más tiempo para interpretar resultados, la señal que utiliza solo es lineal en un rango limitado de concentraciones en solución y se destaca la complejidad de diseño de matrices en las que las múltiples secuencias de ADN / ARN relacionadas no se pueden unir a la misma sonda en la matriz (33).

A nivel del subtipo molecular, utilizando la técnica IHC hay diferencias de expresión, en el caso del Luminal A el PD-L1 se ha expresado entre un 2,3% y un 53,9%. El artículo **“Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer”** Polónia A et al (46), ha sido el que menos porcentaje de expresión ha mostrado con un 2,3% debido a que se ha utilizado el anticuerpo SP142, mientras que el artículo **“PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy”** Chen S et al (49), ha sido el que más expresión ha mostrado con un 53,9% tiñéndose con el anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1 humano ab205921 de la marca Abcam, Inc. Además, utilizo un sistema de puntuación propio basado en un sistema de imágenes computarizado (Leica Microsystems Imaging Solutions) de Cambridge, Reino Unido, hecho que puede producir una mayor sobreexpresión.

Respecto al Luminal B, el PD-L1 se ha expresado entre un 8,6% y un 46,7%. El artículo **“High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer”** Qin T et al (47), tuvo el menor porcentaje de expresión con un 8,6% utilizando el anticuerpo primario de conejo anti-PD-L1 Cell Signaling de Estados Unidos, teniendo un porcentaje más bajo de tinción debido a que se ha utilizado como umbral para la positividad que haya una tinción de más del 5% de la membrana de la célula tumoral con o sin tinción del citoplasma, mientras que el artículo **“PD-L1 Expression Is Associated with Tumor FOXP3⁺ Regulatory T-Cell Infiltration of Breast Cancer and Poor Prognosis of Patient”** Li Z et al (45), tuvo el mayor porcentaje con un 46,7% utilizando el

anticuerpo policlonal anti-PD-L1 de conejo Abcam de Cambridge, y utilizando el sistema de puntuación H que tiene un rango de positividad muy amplio (100-300)

Con respecto a la técnica utilizada la IHC ha mostrado una expresión del 24,3% mientras que el microarrays ha mostrado una expresión del 15%.

Si hablamos del subtipo HER2, el PD-L1 se ha expresado entre un 0% y un 66,7%. El artículo **“Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer”** Polónia A et al (46), ha sido el que menos expresión ha tenido con un porcentaje del 0%, en cambio el artículo **“Predictive and prognostic value of PDL1 protein expression in breast cancer patients in neoadjuvant setting”** Wu Z et al (48), tuvo una expresión del 66,7%. Esta diferencia tan significativa se puede deber a que en este último artículo se usó una muestra de solo 94 pacientes y se consideraba positiva cuando había más del 1% de tinción positiva en la célula tumoral. Otra objeción puede ser que el anticuerpo E1L3N tenga un porcentaje de tinción en HER2 superior al SP142, produciendo que los resultados tengan tanto rango de expresión.

Por último, hay que hablar del subtipo Triple Negativo, en cual el PD-L1 se ha expresado entre un 13,7% y un 66,7%. En el artículo **“PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer: implication for prognostic biomarker”** Guo L et al (58), ha sido el que menos expresión ha tenido con un 13,7% tiñéndose con el Anticuerpo monoclonal de conejo clon SP142 mientras que al igual que HER2, el artículo en el que más expresión ha tenido ha sido el **“Predictive and prognostic value of PDL1 protein expression in breast cancer patients in neoadjuvant setting”** Wu Z et al (48), con un 66,7% tiñéndose con el Anticuerpo monoclonal de conejo anti-PDL1 E1L3N. Volvemos a apreciar como el SP142 es el que menos porcentaje de expresión muestra.

Para finalizar vamos a valorar el pronóstico marcado por la supervivencia de esos pacientes que han expresado PD-L1. El pronóstico de los pacientes con una expresión de PD-L1 es muy variado, en nuestra revisión de veintiséis artículos, diez apoyan la idea de que la expresión de PD-L1 influye negativamente en el pronóstico (38, 41, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 59) mientras que siete artículos apoyan la idea contraria (39, 40, 51, 55, 56, 57, 62),

no habiendo un consenso internacional sobre cómo afecta su expresión en el pronóstico. Los factores que sí que están demostrados que afectan en el pronóstico del cáncer de mama son: el estado de los ganglios axilares, el tamaño del tumor y el grado de diferenciación histológico. Además, el estado de los receptores hormonales y la expresión de HER2 pueden combinarse con los anteriormente dichos para obtener una aproximación de la supervivencia global y la supervivencia libre de la enfermedad (10).

Lo que sí es remarcable es que en tres artículos (50, 57, 63) si se ha visto que en el subtipo Triple Negativo cuando existe la expresión positiva de PD-L1, el pronóstico de la paciente mejora. Lo podemos ver en el artículo (57) el cual dice que en los tumores Triple Negativo que han sido resecaados y que tienen una expresión de PD-L1 positiva tienen una supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad más favorable que si no expresaran PD-L1. Este argumento lo reafirma el artículo (63) que afirma que, aunque no hay significación estadística para los tumores mamarios en general respecto a la supervivencia, sí que se ha visto que en los Triple Negativo el pronóstico mejora al tener una mejor supervivencia global y una mejor supervivencia libre de enfermedad. Para acabar de apoyar este argumento, el artículo (50) expresa que la expresión de PD-L1 en cánceres de mama Triple Negativo tienen una mejor supervivencia global y una mejor supervivencia libre de enfermedad que aquellos cánceres que no expresan PD-L1.

Actualmente la inmunoterapia dirigida se está desarrollando mucho produciendo que nos planteemos que abordar esta nueva vía terapéutica, podría aumentar la supervivencia, es decir, que aplicando a estos pacientes fármacos anti-PD-L1 tendríamos una nueva línea de tratamientos beneficiosos para este tipo de pacientes. El 8 de marzo de 2019 la FDA aprobó y la NCCN incluyó en el cáncer de mama el uso del biomarcador PD-L1 en el cáncer de mama Triple Negativo para identificar candidatos para Atezolizumab más Paclitaxe unido a albúmina, teniendo este un umbral de positividad: $\geq 1\%$ en IHC células inmunes que infiltran el tumor o un umbral de positividad combinado ≥ 10 . Esta guía clínica indica que cuando se cumplen esos criterios de expresión $\geq 1\%$ se puede utilizar Atezolizumab + albumin-bound paclitaxe y cuando hay un umbral umbral de positividad combinado ≥ 10 se puede utilizar Pembrolizumab + quimioterapia (unida a albumina

Paclitaxel, Paclitaxel, or Gemcitabine y Carboplatin). Todo esto teniendo un nivel de evidencia de Categoría 1 (21).

Estos tipos de tratamientos y pruebas de biomarcadores se podrían utilizar en aquellos pacientes con cánceres recurrentes irresecables (locales o regionales) o que estén en la fase 4 de la enfermedad. Si bien los datos disponibles se encuentran en el entorno de primera línea, estos regímenes se pueden usar para la segunda línea y las siguientes líneas de terapia si no se ha usado previamente la terapia con inhibidores de PD-1 / PD-L1. Si hay progresión de la enfermedad mientras se toma un inhibidor de PD-1 / PD-L1, no hay datos que respalden una línea adicional de terapia con otro inhibidor de PD-1 / PD-L1 (21).

Posteriormente la AEMPS publicó en el **“Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de junio de 2019”** la nueva indicación del uso del Atezolizumab aceptada por la FDA para el uso en sistema nacional de salud (70).

La AEMPS además tiene aprobado diferentes fármacos anti-PD-L1 para el tratamiento de otros tipos de cánceres como es el caso del Pembrolizumab indicado para (64):

- El tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos
- El tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK,
- El tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos después de al menos dos terapias previas cuando el TAPH no es una opción de tratamiento,
- El tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada ≥ 10 .
- El tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino,

- El tratamiento en combinación con axitinib, como primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos
- El tratamiento del de primera línea de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o déficit de reparación de errores de emparejamiento.

Con esto podemos ver como este tipo de fármaco anti-PD-L1 funciona y cada vez va cogiendo más protagonismo siendo cada vez más los fármacos aprobados, como es el caso del Dostarlimab, aprobado en febrero de 2021 para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio recurrente o avanzado.

VI. CONCLUSIONES

1. La expresión de PD-L1 en el cáncer de mama varia entre 5,8% y 58,6% utilizando la IHC, y entre 19,7% y 59,7% utilizando microarrays. De forma global, no se puede concluir correlación entre la expresión de PD-L1 y el pronóstico del paciente.
2. El subtipo molecular de cáncer de mama que ha expresado mayor porcentaje de expresión de PD-L1 ha sido el Triple Negativo, con una expresión que varía entre un 13,7% y un 66,7% utilizando la técnica IHC y una expresión que varía entre el 37,6 % y el 50% con la técnica microarrays.
3. La expresión de PD-L1 en el subtipo molecular de cáncer de mama Triple Negativo favorece un mejor pronóstico del paciente beneficiándose de una mejor supervivencia global y una mejor supervivencia libre de enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. Cancer immunotherapy: an update. *Rev Med Chil.* 2020;148(7):970–82.
2. Las cifras del cáncer en España 2021. SEOMS. 2021. 1-40.
3. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature Reviews immunology.* 2018;18(2):153-67
4. Ramos AYC, Marimón TER, Crespo GC, et al. Breast cancer, its epidemiological characterization. *Rev Ciencias Médicas.* 2015;19(4):619-629.
5. Guía MJ. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2021.
6. American Cancer Society. Breast cáncer. American Cancer Society Cancer Facts and Figures Atlanta, Ga. 2017; 1-19.
7. Hamed S, Zahra J, Arash S, Momeni F, Mokhtari M, Sadri J, al, Breast cáncer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. 2018; (December 2017):5200-13
8. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. 2016;9–17.
9. Inoue M, Nakagomi H, Nakada H, Furuya K, Ikegame K, Watanabe H, et al. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer. *Breast Cancer.* 2017;24(5):667–72.
10. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Hhan AU. Awareness and current knowledge of breast cáncer. *Biological Research.* 2017;50(1):1-23.

11. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Research*. 2004;6(3):7–11.
12. Mateo AM, Pezzi TA, Sundermeyer M, Kelley CA, Klimberg VS, Pezzi CM. Chemotherapy Significantly Improves Survival for Patients with T1c-T2N0M0 Medullary Breast Cancer: 3739 Cases From the National Cancer Data Base. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(4):1050-6
13. Pareja F, Lee JY, Brown DN, Piscuoglio S, Gularte-Mérida R, Selenica P, et al. The Genomic Landscape of Mucinous Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(7):737–41.
14. Van Uden DJP, Van Laarhoven HWM, Westenberg AH, de Wilt JHW, Blanken-Peeters CFJM. Inflammatory breast cancer: An overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;93(2):116–26
15. Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90(2):219–31.
16. Nakhliis F, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. *Surgical Clinics of North America*. 2003;83(4):821–39.
17. Clauser P, Marino MA, Baltzer PAT, Bazzocchi M, Zuiani C. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2016;16(3):335–46.
18. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020;27(1):27–35.

19. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics* 2018;13(3):325–38.
20. Hortobagyi GN, Connolly JL, Orsi CJD, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In Mahul B, editor. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. Chicago Illinois: Springer; 2017. p. 589-636
21. Gradishar W, Moran M, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison K et al. Breast cancer guideline. *NCCN*. 2021;4-245.
22. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of Breast Cancer. 2010;81(11):1339-46.
23. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment A Review. 2019;321(3):1-13
24. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. Pd-L1. *Journal of clinical pathology*. 2018;71(3):189–94.
25. Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity* 2018;48(3):434–52.
26. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015;14(4):847–56.
27. Hall JE. Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia. *Inmunidad innata* editor. Guyton Y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 3a edición. Elsevier; 2016. p. 433-444.
28. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: An update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2007;56(5):739–45.

29. Schütz F, Stefanovic S, Mayer L, von Au A, Domschke C, Sohn C. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncology Research and Treatment*. 2017;40(5):294–7.
30. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727–42.
31. Fuertes L, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia. 2013;104(2):99–127.
32. Kintsler S, Cassataro MA, Drosch M, Holenya P, Knuechel R, Braunschweig T. Expression of programmed death ligand (PD-L1) in different tumors. Comparison of several current available antibody clones and antibody profiling. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2019;41:24–37.
33. Bumgarner R. Overview of dna microarrays: Types, applications, and their future. *Current Protocols in Molecular Biology*. 2013;(SUPPL.101):1–11.
34. Doménech-Sánchez A, Vila J. Basis, types and application of DNA arrays in clinical microbiology. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*. 2004;22(1):46–54.
35. Kaliyappan K, Palanisamy M, Govindarajan R, Duraiyan J. Microarray and its applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2012;4(6):310
36. González-Pereira B, Guerrero-Bote VP, Moya-Anegón F. A new approach to the metric of journals scientific prestige: The SJR indicator. *Journal of Informetrics*. 2010;4(3):379–91.
37. Roldan-Valadez E, Salazar-Ruiz SY, Ibarra-Contreras R, Rios C. Current concepts on bibliometrics: a brief review about impact factor, Eigenfactor score, CiteScore, SCImago Journal Rank, Source-Normalised Impact per Paper, H-index, and alternative metrics. *Irish Journal of Medical Science*. 2019;188(3):939–51.

38. Cong F, Yu H, Gao X. Expression of CD24 and B7-H3 in breast cancer and the clinical significance. *Oncology Letters*. 2017;14(6):7185–90.
39. Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SFM, Pinto GA, Vassallo J. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. *Human Pathology*. 2016;47(1):78–84.
40. Yeong J, Chun J, Lim T, Lee B, Li H, Chong C, et al. Prognostic value of CD8 + PD-1 + immune infiltrates and PDCD1 gene expression in triple negative breast cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019;7:34.
41. Zhu X, Zhang Q, Wang D, Liu C, Han B, Yang JM. Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer. *Cancer Biology and Therapy*. 2019;20(8):1105–12.
42. Manson QF, Ter Hoeve ND, Buerger H, Moelans CB, van Diest PJ. PD-1 and PD-L1 expression in male breast cancer in comparison with female breast cancer. *Target Oncol*. 2018;13(6):769–77.
43. Zhou T, Xu D, Tang B, Ren Y, Han Y, Liang G, et al. Expression of programmed death ligand-1 and programmed death-1 in samples of invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with prognosis. *Anti-Cancer Drugs*. 2018;29(9):904–10.
44. Muenst S, Schaerli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Drieser RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;146(1):15–24.
45. Li Z, Dong P, Ren M, Song Y, Qian X, Yang Y, et al. PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3+regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient. *Journal of Cancer*. 2016;7(7):784–93.

46. Polónia A, Pinto R, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC, Paredes J. Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2017;70(10):860–7.
47. Qin T, Zeng YD, Qin G, Xu F, Lu J bin, Fang WF, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. Vol. 6, *Oncotarget*. 2015. p. 33972–81.
48. Wu Z, Zhang L, Peng J, Xu S, Zhou L, Lin Y, et al. Predictive and prognostic value of PDL1 protein expression in breast cancer patients in neoadjuvant setting. *Cancer Biology and Therapy*. 2019;20(6):941–7.
49. Chen S, Wang RX, Liu Y, Yang WT, Shao ZM. PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Vol. 140, *International Journal of Cancer*. 2017. p. 1384–95.
50. Wang ZQ, Milne K, Derocher H, Webb JR, Nelson BH, Watson PH. PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(31):51641–51.
51. Li Y, Opyrchal M, Yao S, Peng X, Yan L, Jabbour H, et al. The role of programmed death ligand-1 and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer overexpressing HER2 gene. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018;170(2):293–302.
52. Kurozumi S, Inoue K, Matsumoto H, Fujii T, Horiguchi J, Oyama T, et al. Clinicopathological values of PD-L1 expression in HER2-positive breast cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–8.
53. Mori H, Kubo M, Yamaguchi R, Nishimura R, Osako T, Arima N, et al. The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(9):15584–92.

54. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib keynote-012 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2460–7.
55. Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):1–12.
56. Botti G, Collina F, Scognamiglio G, Rao F, Peluso V, de Cecio R, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):1–10.
57. Barrett MT, Lenkiewicz E, Malasi S, Basu A, Yearley JH, Annamalai L, et al. The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1–15.
58. Guo L, Li W, Zhu X, Ling Y, Qiu T, Dong L, et al. PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer: implication for prognostic biomarker. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1–8.
59. Tomioka N, Azuma M, Ikarashi M, Yamamoto M, Sato M, Watanabe K ichi, et al. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC). *Breast Cancer*. 2018;25(1):34–42.
60. Parvathareddy SK, Siraj AK, Ahmed SO, Ghazwani LO, Aldughaiter SM, Al-Dayel F, et al. PD-L1 protein expression in Middle Eastern breast cancer predicts favorable outcome in triple-negative breast cancer. *Cells*. 2021;10(2):229.

61. Bertucci F, Finetti P, Colpaert C, Mamessier E, Parizel M, Dirix L, et al. PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy. *Oncotarget*. 2015;6(15):13506–19.
62. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased tils and better outcome in breast carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(10):2773–82.
63. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(7):5449–64.
64. AEMPS. Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de enero 2021. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2021
65. Reena PS, Ventana PD-L1 (SP142) assay. U.S. Food & Drug Administration, USA. 2019; 1-6
66. Reena PS, PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. U.S. Food & Drug Administration, USA. 2020; 1-4
67. Smith J, Robida MD, Acosta K, Vennapusa B, Mistry A, Martin G, et al. Quantitative and qualitative characterization of two PD-L1 clones: SP263 and E1L3N. *Diagnostic Pathology*. 2016; 11(1):1-9
68. Zivkovi V v, Ili IR, Stojanovi NM. Allred Score Cases. Kaunas.2019;1–11
69. Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, Moriya T, Kaneko C, Takizawa T, et al. Sex steroid hormone receptors in human thymoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(5):2309–17.

70. AEMPS. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2019; 1-14

VIII. ANEXOS

Tabla 10. Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.

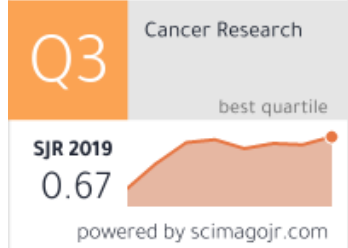
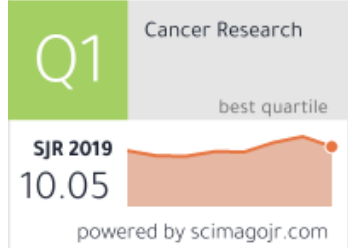


TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
Expression of CD24 and B7-H3 in breast cancer and the clinical significance (38).	Cong F, Yu H, Gao X	<p>Oncology Letters</p>  <p>Q3 Cancer Research best quartile SJR 2019 0.67 powered by scimagojr.com</p>
Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer (39).	Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SFM, Pinto GA, Vassallo J	<p>Journal of Clinical Oncology</p>  <p>Q1 Cancer Research best quartile SJR 2019 10.05 powered by scimagojr.com</p>
Prognostic value of CD8 + PD-1 + immune infiltrates and PDCD1 gene expression in triple negative breast cancer (40).	Yeong J, Chun J, Lim T, Lee B, Li H, Chong C, et al.	<p>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</p>  <p>Q1 Cancer Research best quartile SJR 2019 4.19 powered by scimagojr.com</p>
Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer (41).	Zhu X, Zhang Q, Wang D, Liu C, Han B, Yang JM	<p>Cancer Biology and Therapy</p>  <p>Q1 Pharmacology best quartile SJR 2019 1.12 powered by scimagojr.com</p>

Tabla 11. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.


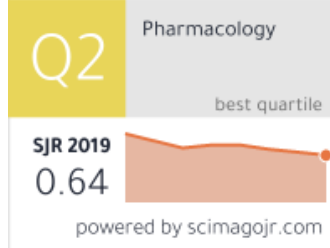
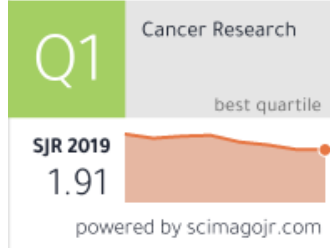
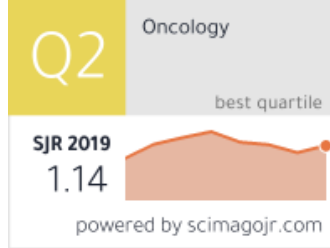
TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
PD-1 and PD-L1 expression in male breast cancer in comparison with female breast cancer (42).	Manson QF, Ter Hoeve ND, Buerger H, Moelans CB, van Diest PJ	<p>Targeted Oncology</p>  <p>Q1 Oncology best quartile SJR 2019 1.44 powered by scimagojr.com</p>
Expression of programmed death ligand-1 and programmed death-1 in samples of invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with prognosis (43).	Zhou T, Xu D, Tang B, Ren Y, Han Y, Liang G, et al	<p>Anti-Cancer Drugs</p>  <p>Q2 Pharmacology best quartile SJR 2019 0.64 powered by scimagojr.com</p>
Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. (44).	Muenst S, Schaerli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser RA, et al.	<p>Breast Cancer Research and Treatment</p>  <p>Q1 Cancer Research best quartile SJR 2019 1.91 powered by scimagojr.com</p>
PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3+regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient (45).	Li Z, Dong P, Ren M, Song Y, Qian X, Yang Y, et al..	<p>Journal of Cancer</p>  <p>Q2 Oncology best quartile SJR 2019 1.14 powered by scimagojr.com</p>

Tabla 12. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.

TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer (46).	Polónia A, Pinto R, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC, Paredes J.	<p>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</p> <p>Q1 Cancer Research best quartile</p> <p>SJR 2019 4.19</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer (47).	Qin T, Zeng YD, Qin G, Xu F, Lu J bin, Fang WF, et al.	<p>Oncotarget</p> <p>Q1 Oncology best quartile</p> <p>SJR 2019 1.51</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
Predictive and prognostic value of PDL1 protein expression in breast cancer patients in neoadjuvant setting (48).	Wu Z, Zhang L, Peng J, Xu S, Zhou L, Lin Y, et al.	<p>Cancer Biology and Therapy</p> <p>Q1 Pharmacology best quartile</p> <p>SJR 2019 1.12</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (49)	Chen S, Wang RX, Liu Y, Yang WT, Shao ZM	<p>International Journal of Cancer</p> <p>Q1 Cancer Research best quartile</p> <p>SJR 2019 2.15</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

Tabla 13. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.

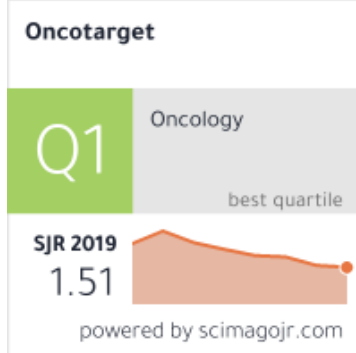

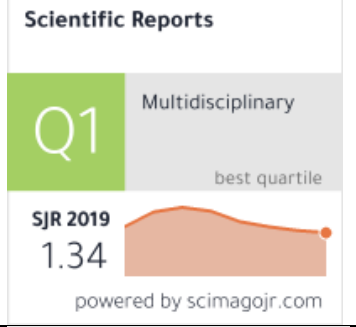

TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer (50).	Wang ZQ, Milne K, Derocher H, Webb JR, Nelson BH, Watson PH.	<p>Oncotarget</p>  <p>Q1 Oncology best quartile</p> <p>SJR 2019 1.51</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
The role of programmed death ligand-1 and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer overexpressing HER2 gene (51).	Li Y, Opyrchal M, Yao S, Peng X, Yan L, Jabbour H, et al.	<p>Breast Cancer Research and Treatment</p>  <p>Q1 Cancer Research best quartile</p> <p>SJR 2019 1.91</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
Clinicopathological values of PD-L1 expression in HER2-positive breast cancer (52).	Kurozumi S, Inoue K, Matsumoto H, Fujii T, Horiguchi J, Oyama T, et al.	<p>Scientific Reports</p>  <p>Q1 Multidisciplinary best quartile</p> <p>SJR 2019 1.34</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer (53).	Mori H, Kubo M, Yamaguchi R, Nishimura R, Osako T, Arima N, et al.	<p>Oncotarget</p>  <p>Q1 Oncology best quartile</p> <p>SJR 2019 1.51</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

Tabla 14. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.

TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib keynote-012 study (54).	Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al.	<p>Journal of Clinical Oncology</p> <p>Q1 Cancer Research best quartile</p> <p>SJR 2019 10.05</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies (55).	Sun WY, Lee YK, Koo JS.	<p>Journal of Translational Medicine</p> <p>Q1 Biochemistry, Genetics and Molecular Biology... best quartile</p> <p>SJR 2019 1.47</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients (56).	Botti G, Collina F, Scognamiglio G, Rao F, Peluso V, de Cecio R, et al.	<p>International Journal of Molecular Sciences</p> <p>Q1 Computer Science Applications best quartile</p> <p>SJR 2019 1.32</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers (57).	Barrett MT, Lenkiewicz E, Malasi S, Basu A, Yearley JH, Annamalai L, et al.	<p>Breast Cancer Research</p> <p>Q1 Cancer Research best quartile</p> <p>SJR 2019 2.41</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

Tabla 15. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.

TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer implication for prognostic biomarker (58).	Guo L, Li W, Zhu X, Ling Y, Qiu T, Dong L, et al.	<p>SpringerPlus</p> <p>Q1 Multidisciplinary best quartile</p> <p>SJR 2019 0.41</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC) (59).	Tomiooka N, Azuma M, Ikarashi M, Yamamoto M, Sato M, Watanabe K ichi, et al	<p>Breast Cancer</p> <p>Q1 Medicine (miscellaneous) best quartile</p> <p>SJR 2019 0.91</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
PD-L1 protein expression in Middle Eastern breast cancer predicts favorable outcome in triple-negative breast cancer (60).	Parvathareddy SK, Siraj AK, Ahmed SO, Ghazwani LO, Aldughaitheer SM, Al-Dayel F, et al.	<p>Biomolecules</p> <p>Q1 Biochemistry best quartile</p> <p>SJR 2019 1.61</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy (61).	Bertucci F, Finetti P, Colpaert C, Mamessier E, Parizel M, Dirix L, et al.	<p>Oncotarget</p> <p>Q1 Oncology best quartile</p> <p>SJR 2019 1.51</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

Tabla 16. Continuación Factor de impacto de las revistas de los artículos revisados.



TÍTULO	AUTORES	SCIMAGO JOURNAL & COUNTRY RANK
In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased tils and better outcome in breast carcinomas (62).	Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Puzsai L, et al.	<p>Clinical Cancer Research</p>  <p>SJR 2019 5.24</p> <p>powered by scimagojr.com</p>
Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer (63).	Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR, et al.	<p>Oncotarget</p>  <p>SJR 2019 1.51</p> <p>powered by scimagojr.com</p>

Tabla 17. Resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“Expression of CD24 and B7-H3 in breast cancer and the clinical significance” Cong F et al (38).	IHC	Anticuerpo monoclonal B7-H3 antihumano de conejo	Las puntuaciones de 1 a 2 se consideraron negativas y de 3 a 8 puntos se consideraron positivas. Alfred score	74 casos de tejido de cáncer de mama 74 casos de tejidos adyacentes	Una tasa positiva de B7-H3 fue del 56,8% (42/74) en tejido de cáncer de mama. La tasa positiva de B7-H3 fue del 43,2% (32/74) en 74 casos de tejidos adyacentes	La tasa de supervivencia de los pacientes con una expresión de la proteína B7-H3 negativa fue más alta que la de los pacientes con una expresión de la proteína B7-H3 positiva
“Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer” Baptista MZ et al (39).	IHC	Anticuerpo policlonal anti-PD-L1 de conejo (Abcam, Cambridge, MA)	La intensidad de PD-L1: 0, sin tinción; 1, tinción débil; 2, tinción moderada; 3 tinción fuerte. La frecuencia de las células teñidas: 1, menos del 1%; 2, tinción del 1% al 10%; 3, del 10% al 33,3%; 4, del 33,3% al 66,6%; y 5, más del 66,6%.	189 muestras de pacientes con cáncer de mama	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 56.6% (107/189) en tejido de cáncer de mama	La expresión de PD-L1 fue significativamente asociado con una mejor SG en pacientes con cáncer de mama, pero no con una SLE
“Prognostic value of CD8 + PD-1+ immune infiltrates and PDCD1 gene expression in triple negative breast cancer” Yeong J et al (40).	IHC	El anticuerpo policlonal de conejo anti-PD-L1 humano E1L3N Cell Signaling mAb (Tecnología de señalización celular Europa, BV, Frankfurt am Main, Deutschland)	La expresión de PD-L1 en el tumor se considero positiva si la tinción de las membranas de las células fue del 1% o más	260 muestras de pacientes con cáncer de mama	26,5% (69/260) de las muestras tenían una alta expresión de proteína de células tumorales PD-L1 73,5% (191/260) de las muestras tenían una baja expresión de proteína de células tumorales PD-L1.	El grupo de las muestras de alta expresión de PD-L1 había mejorado la SLE en comparación con el grupo de baja expresión de PD-L1 La SG no fue significativamente diferente entre los grupos

Tabla 18. Continuación resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer” Zhu X et al (41).	IHC	El anticuerpo policlonal de conejo anti-PD-L1 humano E1L3N Cell Signaling mAb (Tecnología de señalización celular Europa, BV, Frankfurt am Main, Deutschland)	Puntuación 0 si <1% de muestras expresaban PD-L1 en citoplasma o membrana celular. Puntuación 1 si se expresaban ≥ 1 y <5%. Puntuación 2 si $\geq 5\%$ pero <10%. Puntuación 3 si $\geq 10\%$. Las muestras con puntuación 1, 2 y 3 se consideraron positivas para la expresión de PD-L1.	108 muestras de pacientes con cáncer de mama triple negativo	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 22% (24/108).	Los pacientes con expresión de PD-L1 mostraron una SLE reducida durante al menos 5 años de seguimiento. La proporción de recurrencia/metástasis a distancia fue mayor en el grupo positivo para PD-L1 (33,3%)
“PD-1 and PD-L1 Expression in Male Breast Cancer in Comparison with Female Breast Cancer” Manson QF et al (42).	IHC	Ventana, clon SP263 (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EE. UU)	Para puntuar PD-L1 en las células tumorales, se estimó el porcentaje de tinción membranosa positiva en 1% y 5% de corte	218 muestras de pacientes con cáncer de mama	1% de corte 20,2%(44/218) 5% de corte 8,7% (19/218)	La expresión de PD-L1 no se correlacionó significativamente con la SG en pacientes con cáncer de mama.
“Expression of programmed death ligand-1 and programmed death-1 in samples of invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with prognosis” Zhou T et al (43).	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1 humano Abcam Technology Co.Ltd (Pudong, Shanghai, China)	Para la media del producto de la puntuación de densidad celular positiva y la puntuación de intensidad de tinción, hasta 1 se consideró negativo y más de 1 se consideró positivo	136 muestras de pacientes con carcinoma ductal invasivo de mama	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 33,1% (45/136). Luminal A \rightarrow 7,4% (2/27) Luminal B \rightarrow 29,5% (13/44) HER2 \rightarrow (42,1%) (8/19) TNBC \rightarrow 47,8% (22/46)	Las pacientes con carcinoma ductal invasivo de mama PD-L1 positivo tenían un mayor riesgo de recurrencia y metástasis

Tabla 19. Continuación de resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer” Qin T et al (47).	IHC	Anticuerpo primario de conejo que reacciona con PD-L1 (Cell Signaling Technology, Beverly, MA)	La puntuación positiva para PD-L1 denota la tinción de más del 5% de la membrana de la célula tumoral con o sin tinción del citoplasma	870 muestras de pacientes con cáncer de mama	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 20% (174/870) Luminal A → 11,5% (37/321) Luminal B → 8,6% (28/327) Triple negativo → 55,9% (124/222)	La supervivencia global específica del cáncer para los pacientes positivos para PD-L1 fue significativamente más deficiente que la de los pacientes negativos para PD-L1
“Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer” Muenst S et al (44).	IHC	Anticuerpo policlonal PD-L1 antihumano de conejo (Abcam, Cambridge, Reino Unido) y Ventana, clon SP263 (Ventana Medical Systems, Tuscon, AZ, EE. UU)	la expresión de PD-L1 se cuantificó utilizando la puntuación Histomodificada (puntuación H) Puntuación H 0-99 = expresión negativa / baja y 100-300 = expresión positiva	648 muestras de pacientes con cáncer de mama primario	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 23,4% (152/648) Luminal A → 12,1% (10/83) Luminal B → 21,9% (84/382) HER2 → 33,9% (19/56) Triple negativo → 30,7% (39/127)	Los casos PD-L1 positivos tenían una SG peor. La expresión de PD-L1 se asoció con SG disminuida en el luminal B, el subtipo HER2 y el subtipo Triple negativo. En el subtipo luminal A no hubo asociación con la SG.
“PD-L1 Expression Is Associated with Tumor FOXP3⁺ Regulatory T-Cell Infiltration of Breast Cancer and Poor Prognosis of Patient” Li Z et al (45).	IHC	Anticuerpo policlonal anti-PD-L1 de conejo (Abcam, Cambridge, MA)	la expresión de PD-L1 se cuantificó utilizando la puntuación Histomodificada (puntuación H) Puntuación H 0-99 = expresión negativa / baja y 100-300 = expresión positiva	501 muestras de pacientes con cáncer de mama invasivo	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 46,1% (231/501) Luminal A → 37% (68/184) Luminal B → 46,7% (87/186) HER2 → 57,5% (23/40) Triple negativo → 58,2% (53/91)	La expresión de PD-L1 fue un predictor desfavorable de SG y SLE

Tabla 20. Continuación de resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
<p>“Prognostic value of stromal tumour infiltrating lymphocytes and programmed cell death-ligand 1 expression in breast cancer” Polónia A et al (46).</p>	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo (clon SP142; dilución 1:60; Spring Bioscience, Pleasanton, California, EE. UU.)	La positividad se definió como tinción membranosa y citoplasmática $\geq 1\%$ tanto en células tumorales como en TIL estromal	397 muestras de pacientes con cáncer de mama	<p>La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 5,8% (23/397)</p> <p>Luminal A \rightarrow 2,3% (6/258) Luminal B \rightarrow 13,3% (4/26) HER2 \rightarrow 0% (0/29) Triple negativo \rightarrow 16,2% (13/80)</p>	La expresión de PDL1 no se asoció significativamente con las tasas de SLE o SG
<p>“Predictive and prognostic value of PDL1 protein expression in breast cancer patients in neoadjuvant setting” Wu Z et al (48).</p>	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo anti-PDL1 E1L3N (Cell Signaling Technology, INC).	La puntuación positiva para PD-L1 se especificó como más del 1% de tinción positiva en la célula tumoral	94 muestras de pacientes con cáncer de mama	<p>La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 50% (47/94) Luminal \rightarrow 47,6% HER2 \rightarrow 66,7% Triple negativo \rightarrow 66,7%</p>	La SLE para los pacientes positivos para PD-L1 fue significativamente más deficiente que la de los pacientes negativos para PD-L1
<p>“PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy” Chen S et al (49).</p>	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1 humano ab205921 (Abcam, Inc.)	La densidad de tinción positiva para PD-L1 se midieron utilizando un sistema de imágenes computarizado (Leica Microsystems Imaging Solutions Ltd, Cambridge, Reino Unido).	309 muestras de pacientes con cáncer de mama	<p>La expresión de PD-L1 alto en células tumorales fue del 49,5% (153/309) Expresión alta: Luminal A \rightarrow 53,9% (41/76) Luminal B \rightarrow 44,7% (46/103) HER2 \rightarrow 55,3% (26/47) Triple negativo \rightarrow 48,2% (40/83)</p>	La SLE para los con expresión alta de PD-L1 fue significativamente más deficiente que la de los pacientes negativos para PD-L1, sobre todo en el subtipo TBNC

Tabla 21. Continuación de Resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“The role of programmed death ligand-1 and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer overexpressing HER2 gene” Li Y et al (51).	IHC	Los anticuerpos anti-PD-L1 clon 28-8 y 22C3	Se evaluó el porcentaje de tinción membranosa parcial o completa positiva en las células tumorales y los TIL. Una puntuación $\geq 1\%$ se consideró positiva.	191 muestras de pacientes con cáncer de mama	El clon 28-8 de PD-L1 se expresó en el 25,7% de los tumores, el clon 22C3 se expresó en el 11,5% de los tumores	Una mayor expresión tumoral de PD-L1 (clon 28-8) se asoció con un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad. Se observó la misma con la SG
“PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer” Wang ZQ et al (50).	IHC	Anticuerpo PD-L1 (clon SP142, Pleasanton, CA, 1/1000)	la expresión de PD-L1 se cuantificó utilizando la puntuación H Puntuación H 0-99 = expresión negativa / baja y 100-300 = expresión positiva	443 muestras de pacientes con cáncer de mama HER2	La expresión de PD-L1 alto en células tumorales fue del 16,5% (73/443) Luminal A \rightarrow 12% (23/193) Luminal B \rightarrow 21% (10/48) HER2 \rightarrow 9% (6/67) Triple negativo \rightarrow 32,7% (34/104)	PD-L1 no fue pronóstico de SLE o SG En el Triple Negativo el estado positivo de PD-L1 mostró una tendencia hacia una mejor SG y se asoció significativamente con la SLE.
“Clinicopathological values of PD-L1 expression in HER2-positive breast cancer” Kurozumi S et al (52).	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo SP142 (dilución 1:50; Spring Bioscience, EE. UU)	Las células de cáncer de mama con una tasa de tinción citoplásmica y / o de membrana $\geq 1\%$ se clasificaron como positivas para PD-L1	248 muestras de pacientes con cáncer de mama invasivo	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 8,1% (20/248) HER2 \rightarrow 3,6% (7/194) Triple negativo \rightarrow 27,7% (13/47)	La expresión de PD-L1 no fue un factor pronóstico significativo en ninguno de los subtipos de cáncer de mama

Tabla 22. Continuación de resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer” Mori H et al (53).	IHC	El anticuerpo anti-PD-L1 primario de conejo monoclonal, E1L3N; Cell Signaling Technology, Beverly, MA	PD-L1 débil-positivo se definió como la expresión de PD-L1 membranosa en el 1-49% de las células tumorales, y PD-L1 positivo fuerte se definió como expresión en $\geq 50\%$ de la célula tumoral	248 muestras de pacientes con cáncer de mama Triple negativo	PD-L1 se clasificó como fuerte positiva en 38 (15,3%), débilmente positiva en 65 (26,2%) y negativa en 145 (58,5%)	No hubo diferencias significativas en la SLE y la SG entre los pacientes con tumores PD-L1 positivos y aquellos con tumores PD-L1 negativos.
“Pembrolizumab en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo: estudio de fase Ib KEYNOTE-012” Nanda R et al (54).	IHC	el anticuerpo 22C3 anti-PD-L1 humano (Merck & Co., Kenilworth, NJ)	La positividad se definió como la expresión de PD-L1 en el estroma o en $\geq 1\%$ de las células tumorales.	111 muestras de pacientes con cáncer de mama TNBC metastásico	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 58,6% (65/111)	No se pudo concluir si la expresión de PD-L1 era predictiva del dado el pequeño tamaño de la muestra.
“Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies” Sun WY et al (55).	IHC	Anticuerpos monoclonales PD-L1 clones 28-8, E1L3N y SP142	La positividad de la expresión en células cancerosas se analizó mediante varios valores de corte (1, 5, 10 y 50%)	218 muestras de pacientes con cáncer de mama TNBC	1% de corte 13,2% 5% de corte 12,7% 10% de corte 9,3% 50% de corte 1,5%	La metástasis en los ganglios linfáticos se correlacionó con la negatividad de PD-L1 (28-8) en las células cancerosas.

Tabla 23. Continuación de resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Expression Is Associated with a Better Prognosis and Diabetic Disease in Triple Negative Breast Cancer Patients” Botti G et al (56).	IHC	Anticuerpo monoclonal SP142	“Score 0” con ausencia de inmunorreactividad membranosa o citoplásmica leve / moderada; Casos “Score 1+” con positividad membranosa incompleta, que puede ser basolateral y / o con barras semicirculares, con inmunorreactividad moderada / intensa, con / sin positividad citoplásmica, en $\geq 10\%$ de las células tumorales; Casos de “puntuación 2+” con positividad membranosa completa en $\geq 10\%$ de las células tumorales	238 muestras de pacientes con cáncer de mama TNBC	El 20,3% mostró una puntuación de 0, El 15,6% mostró una puntuación de 1 El 57,4% mostró una puntuación de 2	La expresión de PD-L1 tumoral está fuertemente asociada con una mejor SLE. La SG no es significativa
“The association of genomic lesions and PD-1/PD-L1 expression in resected triple-negative breast cancers” Barrett MT et al (57).	IHC	Anti-PD-L1, clon 22C3 (Merck Research Laboratories, Palo Alto, CA, EE. UU). Anti-PD-1 clon NAT105 (Cell Marque, Rocklin, CA, EE. UU)	0; raro: 1 = células positivas individualizadas o solo un foco muy pequeño; bajo: 2 = pequeños grupos poco frecuentes de células positivas; moderada: 3 = un solo grupo grande, múltiples grupos más pequeños o infiltración difusa; alto: 4 = un solo grupo denso muy grande, múltiples grupos grandes o infiltración difusa densa; y muy alto: 5 = grupos coalescentes, infiltración densa en todo el tejido tumoral.	54 muestras de pacientes con cáncer de mama TNBC	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 47% (puntuación IHC de 2 o mas)	La expresión de PD-L1 en las superficies de las células tumorales se correlacionó con una mejor SG y SLE en los TNBC resecaados

Tabla 24. Continuación de resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	ANTICUERPO UTILIZADO	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“PD-L1 expression and CD274 gene alteration in triple-negative breast cancer: implication for prognostic biomarker” Guo L et al (58).	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo clon SP142 (Ventana, Tucson, AZ)	0 (sin tinción), 1+ (tinción citoplásmica y / o membranosa débil en <10% de las células positivas), 2+ (débil a moderada tinción citoplásmica y / o membranosa en ≥10% de las células positivas) o 3+ (tinción citoplásmica y / o membranosa fuerte en ≥10% de las células positivas)	183 muestras de pacientes con cáncer de mama	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 8,7% TNBC→13,7% positivo (16/116) No TNBC→ 13,4% positivo (9/67)	No se encontró una asociación significativa entre la expresión de PD-L1 y SG o la SLE
“The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC)” Tomioka N et al (59).	IHC	Anticuerpo monoclonal de conejo clon SP142 (dilución 1:20; Spring Bioscience, Pleasanton, Canadá)	Expresión negativa (menos del 1%), baja (1-49%) o alta (al menos 50%) Bajo-PD-L1 (negativo o bajo: < 50%) Alto-PD-L1 (alto: ≥50%)	277 muestras de pacientes con cáncer de mama TNBC	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 22,7%	Los tumores con expresión PD-L1 alta mostraron una SLR significativamente desfavorable y SG extremadamente peor que los tumores con expresión PD-L1 baja
“PD-L1 Protein Expression in Middle Eastern Breast Cancer Predicts Favorable Outcome in Triple-Negative Breast Cancer” Parvathareddy SK et al (60).	IHC	Anticuerpo primario contra PD-L1 E1L3N (dilución 1:50, pH 9,0, Cell Signaling Technology, Danvers, MA).	Utilizando un punto de corte de ≥5% para determinar positividad de PD-L1	1009 muestras de pacientes con cáncer de mama. De las cuales 846 eran TNBC	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 32,8% (329/1009) El 31,3% (265/846) de los TNBC fueron positivos	No se encontró una asociación significativa entre la expresión de PD-L1 y la SG. Tampoco con la SLE

Tabla 25. Continuación de resultados.

REFERENCIAS	TÉCNICA	SISTEMA DE PUNTUACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	EXPRESIÓN DE PD-L1	PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1
“PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy” Bertucci F et al (61).	Microarrays Se analizó el conjunto de sondas 227458_at Affymetrix cuya identidad y especificidad se verificaron usando el programa NCBI BLASTN 2.2.29+ y mostró una precisión del 100%	PDL1-alta" se definió por una relación T / NB ≥ 2 y sin sobreexpresión "PDL1- bajo " por una relación T / NB <2 .	112 muestras de pacientes con cáncer de mama	La expresión de PD-L1 en células tumorales fue del 38% en IBC y 28% en no IBC Luminal A \rightarrow 19%% (4/21) Luminal B \rightarrow 18,2% (4/22) HER2 \rightarrow 53,6% (15/28) Triple negativo \rightarrow 50% (14/28) Indeterminado \rightarrow 38,4% (5/13)	La expresión de PD-L1 no se asoció con la SG ni con la SLM
“In Situ Tumor PD-L1 mRNA Expression Is Associated with Increased TILs and Better Outcome in Breast Carcinomas” Schalper KA et al (62).	Microarrays Se realizó mediante el ensayo RNAscope con sondas de hibridación <i>in situ</i> (Advanced Cell Diagnostics) acopladas a QIF. Se usó sondas de ubiquitina C (UbC) como control positivo y ARNm del gen DapB como control negativo	El punto de corte para la positividad del ARNm de PD-L1 se definió como el umbral de ruido del sistema, utilizando la puntuación QIF Señal de ARNm de PD-L1 por encima de DapB se consideraron positivos	En el grupo YTMA128 se usaron 238 y en el YTMA201 se usaron 398 muestras de pacientes con cáncer de mama	En YTMA128 La expresión de PD-L1 fue del 55,7% En YTMA201 La expresión de PD- fue del 59,5%	La expresión de ARNm de PD-L1 en el compartimento tumoral se asoció significativamente con una SLE más prolongada
“Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer” Sabatier R et al (63).	Microarrays 244K CGH Microarrays (Hu-244A, Agilent Technologies Inc. Santa Clara, CA, EE.UU.) Affymetrix U133 Plus 2.0	PDL1-alta" se definió por una relación T / NB ≥ 2 y sin sobreexpresión "PDL1- bajo " por una relación T / NB <2	5454 muestras de pacientes con cáncer de mama	La expresión de PD-L1 alta en células tumorales fue del 19,7% Luminal A \rightarrow 8,8% (133/1515) Luminal B \rightarrow 15% (186/1243) HER2 \rightarrow 27% (227/841) Triple negativo \rightarrow 37,6% (453/1205) Indeterminado \rightarrow 11,8%	La expresión de PD-L1 no se asoció con la SLM en general pero en el tipo TBNC la expresión de PD-L1 se asoció a una mejor SLM. La expresión de PD-L1 no se asoció con SG en toda la población pero se asoció con un mejor SG para los tumores basales

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE PD-L1 Y SU USO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE MAMA

Merenciano Pérez P.¹
García García J.A.¹

¹Universidad Católica de Valencia, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte en mujeres en España, con una mortalidad en el año 2018 de 6.519 mujeres. Para poder combatirlo se han desarrollado diferentes enfoques terapéuticos, teniendo la inmunoterapia un papel fundamental. El PD-L1 tiene un protagonismo muy relevante en esta técnica, ya que el ligando principal de la muerte celular programada es un pilar clave en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica.

OBJETIVOS

Principal:

Revisar la expresión de PD-L1 y su uso como factor pronóstico en el cáncer de mama.

Secundarios:

- Evaluar el subtipo molecular de cáncer de mama que expresa en mayor cantidad PD-L1.
- Establecer el subtipo molecular de cáncer de mama que con mayor expresión de PD-L1 tiene mejor pronóstico

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de 26 artículos

Obtenidos a partir de las bases de datos de Pubmed, Web of Science y Google Academic

Con fecha de publicación posterior a 2014.

Escritos en castellano o en inglés.

Con utilización de técnica inmunohistoquímica o microarrays.

Con evaluación del pronóstico de la expresión de PD-L1.

RESULTADOS

La expresión de PD-L1 varía entre 5,8% y 58,6% valorada mediante IHC y entre 19,7% y 59,7% valorada mediante microarrays.

Tabla 1. Expresión de PD-L1 según el subtipo molecular, con técnica IHC y Microarrays

SUBTIPO MOLECULAR	IHC	MICROARRAYS
Luminal A	Varía entre 2,3% y 53,9%	Varía entre 8,8% y 19%
Luminal B	Varía entre 8,6% y 46,7%	Varía entre 15% y 18,5%
HER2	Varía entre 0% y 66,7%	Varía entre 27% y 53%
Triple Negativo	Varía entre 13,7% y 66,7%	Varía entre 37,6% y 50%

Diez artículos afirman que la expresión de PD-L1 afecta negativamente al pronóstico, siete sostienen que lo afecta favorablemente, uno no ha encontrado diferencia estadística y ocho no han obtenido resultados significativos.

CONCLUSIONES

- La expresión de PD-L1 en el cáncer de mama varía entre 5,8% y 58,6% utilizando la IHC, y entre 19,7% y 59,7% utilizando microarrays. De forma global, no se puede concluir correlación entre la expresión de PD-L1 y el pronóstico del paciente.
- El subtipo molecular de cáncer de mama que ha expresado mayor porcentaje de expresión de PD-L1 ha sido el Triple Negativo con una expresión que varía entre un 13,7% y un 66,7% utilizando la técnica IHC y entre el 37,6 % y el 50% con la técnica microarrays.
- La expresión de PD-L1 en el subtipo molecular de cáncer de mama Triple Negativo favorece un mejor pronóstico del paciente beneficiándose de una mejor supervivencia global y una mejor supervivencia libre de enfermedad.

Figura 1. Metodología de la revisión bibliográfica